

審査報告書

平成 28 年 5 月 17 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] サイラムザ点滴静注液 100 mg、同点滴静注液 500 mg
[一 般 名] ラムシルマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] 日本イーライリリー株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 7 月 23 日
[剤形・含量] 1 バイアル（10 又は 50 mL）中にラムシルマブ（遺伝子組換え）100 mg 又は 500 mg を含有する注射剤
[申請区分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。なお、高血圧、タンパク尿、出血（特に肺出血）、infusion reaction、血栓塞栓症、消化管穿孔、うっ血性心不全、可逆性後白質脳症症候群、瘻孔、創傷治癒障害、肝障害及び発熱性好中球減少症については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[効能・効果]

治癒切除不能な進行・再発の胃癌

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

（下線部追加）

[用法・用量]

1. 治癒切除不能な進行・再発の胃癌

通常、成人には 2 週間に 1 回、ラムシルマブ（遺伝子組換え）として 1 回 8 mg/kg（体重）をおよそ 60 分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

2. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

ドセタキセルとの併用において、通常、成人には3週間に1回、ラムシルマブ（遺伝子組換え）として1回10mg/kg（体重）をおよそ60分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。
(下線部追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

平成28年4月5日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販売名]	サイラムザ点滴静注液 100 mg、同点滴静注液 500 mg
[一般名]	ラムシルマブ（遺伝子組換え）
[申請者]	日本イーライリリー株式会社
[申請年月日]	平成27年7月23日
[剤形・含量]	1バイアル（10又は50mL）中にラムシルマブ（遺伝子組換え）100 mg又は500 mgを含有する注射剤
[申請時の効能・効果]	治癒切除不能な進行・再発の胃癌 <u>切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌</u>

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]	<p><u>1. 治癒切除不能な進行・再発の胃癌</u> 通常、成人には2週間に1回、ラムシルマブ（遺伝子組換え）として1回8 mg/kg（体重）をおよそ60分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <p><u>2. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌</u> <u>ドセタキセルとの併用において、通常、成人には3週間に1回、ラムシルマブ（遺伝子組換え）として1回10 mg/kg（体重）をおよそ60分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。</u></p>
-------------	--

(下線部追加)

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	6
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	10
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	31
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	32

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BQL	Below the quantification limit	定量下限未満
C _{ave,ss}	Average serum concentration at steady state	定常状態における平均血清中濃度
CBDCA	Carboplatin	カルボプラチン
CDDP	Cisplatin	シスプラチン
CI	Confidence interval	信頼区間
CLcr	Creatinine clearance	クレアチニークリアランス
C _{max,ss}	Maximum serum concentration at steady state	定常状態における最高血清中濃度
C _{min}	Minimum serum concentration	最低血清中濃度
C _{min,1}	Minimum serum concentration following first dose	初回投与時最低血清中濃度
C _{min,ss}	Minimum serum concentration at steady state	定常状態における最低血清中濃度
CV%	Percentage coefficient of variation	変動係数%
DC101		ラット抗マウス血管内皮増殖因子受容体-2抗体
DTX	Docetaxel hydrate	ドセタキセル水和物
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床研究グループ
EGFR	Epidermal growth factor receptor	上皮増殖因子受容体
EGFR-TKI	Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor	上皮増殖因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤
ERB	Ethics Review Board	
FN	Febrile Neutropenia	発熱性好中球減少症
GEM	Gemcitabine hydrochloride	ゲムシタビン塩酸塩
G-CSF	Granulocyte-colony stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
IDMC	Independent data monitoring committee	独立データモニタリング委員会
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
IRRC	Independent Response Review Committee	独立効果判定委員会
ITT	intent-to-treat	
JVCG 試験		I4T-JE-JVCG 試験
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
NCCN ガイドライン (非小細胞肺癌)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Small Cell Lung Cancer	
NSCLC	Non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
OS	Overall survival	全生存期間
PEM	Pemetrexed sodium hydrate	ペメトレキセドナトリウム水和物
PFS	Progression-free survival	無増悪生存期間
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PS	Performance Status	パフォーマンスステータス

PTX	Paclitaxel	パクリタキセル
RAINBOW 試験		14T-IE-JVBE 試験
REVEL 試験		I4T-MC-JVBA 試験
TE-ADA	Treatment emergent anti-drug antibody	治験薬投与下で発現した抗ラムシルマブ抗体
ULN	Upper limit of normal	正常値上限
VEGF	Vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子
VEGFR	Vascular endothelial growth factor receptor	血管内皮増殖因子受容体
V ₁	Central volume of distribution	中央コンパートメント分布容積
V ₂	Peripheral volume of distribution	末梢コンパートメント分布容積
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン		EBM の手法による肺癌診療ガイドライン 日本肺癌学会編 2015 年版
ヌードマウス		胸腺欠損マウス
プラセボ/DTX		プラセボ及びドセタキセル水和物の併用投与
ベバシズマブ		ベバシズマブ (遺伝子組換え)
本薬		ラムシルマブ (遺伝子組換え)
本薬/DTX		本薬及びドセタキセル水和物の併用投与
本薬/PTX		本薬及びパクリタキセルの併用投与

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

本薬は、ImClone Systems 社により創製された、ヒト VEGFR-2 に対する IgG1 サブクラスのヒト型モノクローナル抗体である。本薬は、VEGFR-2 と結合し、VEGF の VEGFR-2 への結合を阻害することにより、VEGFR-2 シグナル経路を介した血管新生を阻害し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

本邦において、本薬は、2015 年 3 月に「治癒切除不能な進行・再発の胃癌」を効能・効果として承認されている。

1.2 開発の経緯等

NSCLC に対する本薬の臨床開発として、海外において、ImClone Systems 社により、化学療法歴がない病期ⅢB 又はⅣ期の NSCLC 患者を対象とした第Ⅱ相試験（I4T-IE-JVBJ 試験）が 2009 年 1 月から実施された。その後、米国 Eli Lilly 社により、白金系抗悪性腫瘍剤を含む一次治療後に増悪が認められた進行・再発の NSCLC 患者を対象とした第Ⅲ相試験（REVEL 試験）が、2010 年 12 月から実施された。

米国及び EU では、REVEL 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2014 年 6 月及び 2015 年 2 月に本薬の NSCLC に関する承認申請が行われ、米国では 2014 年 12 月に「CYRAMZA, in combination with docetaxel, is indicated for the treatment of patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with disease progression on or after platinum-based chemotherapy. Patients with EGFR or ALK genomic tumor aberrations should have disease progression on FDA-approved therapy for these aberrations prior to receiving CYRAMZA.」、EU では 2016 年 1 月に「Cynamza in combination with docetaxel is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer with disease progression after platinum-based chemotherapy.」を効能・効果として承認された。

なお、2016 年 2 月時点において、本薬は、NSCLC に関する効能・効果にて、5 つの国又は地域で承認されている。

本邦においては、申請者により、白金系抗悪性腫瘍剤を含む一次治療後に増悪が認められた進行・再発の NSCLC 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（JVCG 試験）が 2012 年 12 月から実施された。

今般、REVEL 試験及び JVCG 試験を主要な試験成績として、NSCLC に係る効能・効果及び用法・用量を追加する本薬の製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

本薬は、マウス VEGFR-2 とは結合しないこと（「平成 27 年 2 月 16 日付け審査報告書 サイラムザ点滴静注液 100 mg、同点滴静注液 500 mg」参照）から、マウスを用いた腫瘍増殖抑制作用に関する検討には、ラット抗マウス VEGFR-2 抗体である DC101 が使用された。本項では、DTX の投与量は無水物量で記載する。

3.1.1 腫瘍血管に対する作用 (CTD 4.2.1.1.1)

ヒト NSCLC 由来 HCC827 細胞株を皮下移植したヌードマウスを用いて、DC101 の血管新生阻害作用が検討された。腫瘍体積が約 620 mm³ となった時点で無作為化し、DC101 (6 及び 20 mg/kg) が週 3 回腹腔内投与され、無作為化後 10 日目の腫瘍組織切片における腫瘍面積あたりの微小血管の割合が、マウス内皮細胞特異的抗原 Meca32 に対する免疫組織染色により算出された。その結果、対照 (ラット IgG 20 mg/kg) 群と比較して、DC101 群で統計学的に有意な微小血管の減少が認められた。(p<0.05、Tukey 型順位検定)。

3.1.2 悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用

3.1.2.1 ヒト NSCLC 由来細胞株に対する増殖抑制作用 (CTD 4.2.1.1.1、4.2.1.1.2、4.2.1.1.3、4.2.1.1.4、4.2.1.1.5、4.2.1.1.6、4.2.1.1.7、4.2.1.1.8、4.2.1.1.9、4.2.1.1.10)

HCC827 細胞株を皮下移植したヌードマウスを用いて、DC101 の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が約 440 mm³ に達した時点で無作為化し、DC101 (2、6、20、40 及び 60 mg/kg) が、無作為化後 27 日目まで週 3 回腹腔内投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、対照 (ラット IgG 60 mg/kg 及び ヒト IgG 0.6 mg/kg の混合) 群と比較して、DC101 (6、20、40 及び 60 mg/kg) 群で、統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (それぞれ p=0.001、0.003、0.0002 及び 0.002、反復測定分散分析)。また、ヒト NSCLC 由来 NCI-H441、NCI-H460、NCI-H292、NCI-H2122 及び NCI-H1975 細胞株を皮下移植したヌードマウスを用いて、DC101 の腫瘍増殖抑制作用が同様に検討され、すべての細胞株において、対照群と比較して DC101 群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた。

NCI-H1975 細胞株を移植したヌードマウスを用いて、DC101 と DTX との併用投与による腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植後 16 日目 (平均腫瘍体積 150 mm³) から、①DC101 (5 及び 20 mg/kg、週 2 回) 単独、②DTX (10 mg/kg、週 1 回) 単独、及び③DC101 (5 及び 20 mg/kg、週 2 回) と DTX (10 mg/kg、週 1 回) との併用で、3 週間腹腔内投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、DC101 (5 及び 20 mg/kg) 及び DTX の単独投与により、対照 (ラット IgG 20 mg/kg) 群と比較して統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (p=0.009 (DC101 5 mg/kg)、<0.001 (DC101 20 mg/kg) 及び<0.001 (DTX)、二元配置反復測定分散分析)。また、DC101 (5 及び 20mg/kg) と DTX との併用投与により、対照群と比較して、統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (いずれも p<0.001、二元配置反復測定分散分析)。一方、DC101 (20 mg/kg) と DTX との併用投与は DC101 (20 mg/kg) 又は DTX の単独投与と比較して、統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用は認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

機構は、初回承認時に悪性腫瘍に対する本薬の腫瘍増殖抑制作用等が確認されていること (「平成 27 年 2 月 16 日付け審査報告書 サイラムザ点滴静注液 100 mg、同点滴静注液 500 mg」参照) に加えて、本申請において提出された資料から、NSCLC に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」については初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

6.1 臨床薬理試験

悪性腫瘍患者における本薬の PK は、本薬単独投与時及び本薬と抗悪性腫瘍剤（DTX 等）との併用投与時について検討された。

6.1.1 国内第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.1.2：JVCG 試験<2012 年 12 月～実施中 [データカットオフ：2014 年 12 月 ■ 日] >）

白金系抗悪性腫瘍剤を含む一次治療後に増悪が認められた進行・再発の NSCLC 患者 197 例（本薬/DTX 群 98 例、プラセボ/DTX 群 99 例）（PK 解析対象は 94 例）を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が実施された。用法・用量は、3 週間を 1 サイクルとして、DTX 60 mg/m² を 3 週間間隔で静脈内投与との併用で、本薬 10 mg/kg 又はプラセボを 3 週間間隔で静脈内投与することとされ、血清中本薬及び血漿中 DTX 濃度が検討された。

その結果、血清中本薬濃度は表 1 のとおりであり、その推移から、第 5 サイクル目の投与前までに定常状態に達することが示唆された。また、血漿中 DTX 濃度推移は、本薬/DTX 群及びプラセボ/DTX 群で同様であった。本薬/DTX 群において、投与開始後に抗ラムシルマブ抗体の測定が実施された 87 例のうち、2 例（2.3%）で抗ラムシルマブ抗体が検出され、いずれも TE-ADA 陽性¹⁾と判断された。また、中和抗体はいずれの検体においても検出されなかった。

表 1 本薬 10 mg/kg 反復投与時の血清中本薬濃度（µg/mL）

サイクル	投与前		投与 1 時間後	
	n	血清中本薬濃度	n	血清中本薬濃度
1	—	—	76	217 (29)
2	55	18.0 (59)	64	219 (27)
3	52	30.1 (44)	—	—
4	31	32.5 (41)	30	225 (19)
5	30	39.9 (52)	—	—
6	15	35.5 (44)	—	—

幾何平均値（CV%）、—：測定せず

6.1.2 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1：REVEL 試験<2010 年 12 月～実施中 [データカットオフ：2013 年 12 月 ■ 日] >）

白金系抗悪性腫瘍剤を含む一次治療後に増悪が認められた進行・再発の NSCLC 患者 1,253 例（本薬/DTX 群 628 例、プラセボ/DTX 群 625 例）（PK 解析対象は 594 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が実施された。用法・用量は、3 週間を 1 サイクルとして、DTX 75 mg/m² を 3 週間間隔で静脈内投与との併用で、本薬 10 mg/kg 又はプラセボを 3

¹⁾ 抗体価がベースライン値の 4 倍超、又はベースラインで抗ラムシルマブ抗体が検出されなかった、若しくはベースラインが欠測の場合は、抗体価が 1：20 超（「平成 27 年 2 月 16 日付け審査報告書 サイラムザ点滴静注液 100 mg、同点滴静注液 500 mg」参照）。

週間間隔で静脈内投与することとされ、血清中本薬濃度が検討された。

その結果、第3及び5サイクル目の本薬投与前における血清中本薬濃度（幾何平均値（CV%））は、それぞれ28.3（65）及び38.4（63） $\mu\text{g/mL}$ であった。本薬/DTX群において、投与開始後に抗ラムシルマブ抗体の測定が実施された506例のうち、28例（5.5%）で抗ラムシルマブ抗体が検出された。このうち、9例（1.8%）でTE-ADA陽性であった。また、1例（0.2%）で中和抗体陽性と判断された。

6.1.3 本薬とDTXとの薬物動態学的相互作用について

申請者は、以下の点等から、本薬とDTXを併用投与した際に、薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

- 海外第II相試験（I4T-IE-JVCC試験）において、DTX単独投与時に対する本薬/DTX投与時のDTXのPKに明確な差異が認められなかったこと（「平成27年2月16日付け審査報告書 サイラムザ点滴静注液100mg、同点滴静注液500mg」参照）。
- 国内第II相試験（JVCG試験）において、血漿中DTX濃度推移は、本薬/DTX群及びプラセボ/DTX群で同様であったこと（6.1.1参照）。
- 海外第II相試験（I4T-IE-JVCC試験）及び国内第I相試験（I4T-IE-JVBX試験）で得られた、DTXとの併用下において本薬10mg/kgを単回投与した際の本薬のPKパラメータ、並びに海外第II相試験（I4T-IE-JVCA試験）及び国内第II相試験（I4T-JE-JVCL試験）で得られた本薬8mg/kgを単回投与した際の本薬のPKパラメータは表2のとおりであり、本薬のPKパラメータはDTX併用及び非併用時で概ね同程度であったこと。なお、本薬の曝露量は8mg/kg以上の用量において用量に比例して増加する傾向が認められている（「平成27年2月16日付け審査報告書 サイラムザ点滴静注液100mg、同点滴静注液500mg」）。

表2 DTX併用投与時及び非併用投与時における、本薬のPKパラメータ

	試験名	DTX併用 非併用	本薬 用量 (mg/kg)	n	C_{\max}^{*1} ($\mu\text{g/mL/mg}$)	AUC_{inf}^{*1} ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL/mg}$)	CL (mL/h)	V_{ss} (L)
外国人	I4T-IE-JVCC	併用	10	18	0.365 (34)	2.26 (29) ^{*2}	18.4 (29) ^{*2}	3.47 (43) ^{*2}
	I4T-IE-JVCA	非併用	8	16	0.358 (18)	2.88 (29) ^{*3}	18.1 (27) ^{*3}	3.95 (23) ^{*3}
日本人	I4T-IE-JVBX	併用	10	7	0.472 (20)	3.07 (24)	13.6 (24)	2.96 (32)
	I4T-JE-JVCL	非併用	8	6	0.431 (14)	2.79 (20) ^{*4}	15.0 (20) ^{*4}	3.29 (27) ^{*4}

幾何平均値（CV%）、*1：個体あたりの用量で補正したPKパラメータ、*2：n=11、*3：n=15、*4：n=3

6.1.4 PPK解析

6.1.4.1 JVBA-PPK解析

国内第I相試験（I4T-IE-JVBW試験、I4T-IE-JVBX試験及びI4T-IE-JVBY試験）、国際共同第III相試験（RAINBOW試験）、海外第II相試験（I4T-IE-JVBJ試験、I4T-IE-JVCA試験及びI4T-IE-JVCC試験）及び海外第III相試験（REVEL試験及びI4T-IE-JVBD試験）の9試験で得られたPKデータ（896例、3,908測定時点）に基づき、非線形混合効果モデルを用いてPPK解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM ver.7.2）。なお、本薬のPKは、0次吸収過程及び1次消失過程を含む2-コンパートメントモデルにより記述された。

本薬のCL、 V_1 及び V_2 に対する共変量として、年齢、体重、性別、人種、民族、腎機能²⁾、血清アル

²⁾ 腎機能が正常（ $\text{CLcr} \geq 90 \text{ mL/min}$ ）、並びに軽度（ $60 \text{ mL/min} \leq \text{CLcr} < 90 \text{ mL/min}$ ）、中等度（ $30 \text{ mL/min} \leq \text{CLcr} < 60 \text{ mL/min}$ ）及び重度（ $15 \text{ mL/min} \leq \text{CLcr} < 30 \text{ mL/min}$ ）の腎機能障害。

ブミン、肝機能³⁾、癌腫及び投与量が検討された。また、本薬 CL に対する共変量としては、CLcr、ALP、ALT、AST 及び総ビリルビンについても検討された。

その結果、 V_2 に対する有意な共変量として癌腫が選択され、NSCLC 患者における $t_{1/2}$ (22.6 日) はその他の癌腫の患者における $t_{1/2}$ (13.3 日) と比較して延長した。しかしながら、NSCLC 患者とその他の癌腫の患者における CL の推定値 (それぞれ 0.0149 及び 0.0142 L/h) に明確な差異は認められず、定常状態における曝露量は同程度であると推定された。

6.1.4.2 JVCG-PPK 解析

国内第Ⅱ相試験 (JVCG 試験) で得られた PK データ (91 例、880 測定時点) を、JVBA-PPK 解析に用いた PK データ及び国際共同第Ⅲ相試験 2 試験 (I4T-MC-JVBB 試験及び I4T-IE-JVBF 試験) で得られた PK データ (1,639 例、6,427 測定時点) と併合し、非線形混合効果モデルを用いて PPK 解析が実施された (使用ソフトウェア: NONMEM ver.7.3)。なお、本薬の PK は、0 次吸収過程及び 1 次消失過程を含む 2-コンパートメントモデルにより記述された。本薬の CL、 V_1 及び V_2 に対する共変量として、人種 (日本人及び外国人) が検討された。

その結果、人種は、本薬の CL、 V_1 及び V_2 に対する有意な共変量として選択されなかった。

6.1.5 本薬の PK の国内外差について

申請者は、以下の点から、本薬の PK に明確な国内外差は認められないと考える旨を説明している。

- 国内第Ⅱ相試験 (JVCG 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (REVEL 試験) で得られた、DTX との併用下において本薬 10 mg/kg を反復投与した際の本薬の血清中トラフ濃度 (6.1.1 及び 6.1.2 参照) を比較した結果、本薬の血清中トラフ濃度は概ね同程度であったこと。
- PPK 解析において、人種は本薬の PK パラメータの有意な共変量として選択されなかったこと (6.1.4.2 参照)。

6.1.6 曝露量と有効性及び安全性との関連

6.1.6.1 曝露量と有効性との関連

REVEL 試験の成績に基づき、本薬の曝露量⁴⁾ ($C_{min,1}$ 、 $C_{min,ss}$ 、 $C_{max,ss}$ 及び $C_{ave,ss}$) と OS 及び PFS との関連について検討された。その結果、曝露量 ($C_{min,1}$ 、 $C_{min,ss}$ 、 $C_{max,ss}$ 及び $C_{ave,ss}$) の増加と OS 及び PFS の延長との間に関連が認められた。

6.1.6.2 曝露量と安全性との関連

REVEL 試験の成績に基づき、本薬の曝露量⁴⁾ ($C_{min,1}$ 、 $C_{min,ss}$ 、 $C_{max,ss}$ 及び $C_{ave,ss}$) と、本薬/DTX 群で Grade 3 以上の有害事象の発現率が 5% 以上、かつプラセボ/DTX 群と比較して本薬/DTX 群で Grade 3 以上の有害事象の発現率が 2% を超えて高かった FN、好中球減少症、高血圧及び疲労との関連について検討された。その結果、曝露量 ($C_{min,1}$ 、 $C_{min,ss}$ 、 $C_{max,ss}$ 及び $C_{ave,ss}$) の増加と Grade 3 以上の FN 及び高血圧の発現率の増加との間に関連が認められた。

³⁾ 肝機能が正常 (総ビリルビン \leq ULN かつ AST \leq ULN)、並びに軽度 (総ビリルビン $\leq 1.5 \times$ ULN かつ AST $>$ ULN、又は ULN $<$ 総ビリルビン $\leq 1.5 \times$ ULN) 及び中等度 ($1.5 \times$ ULN $<$ 総ビリルビン $\leq 3 \times$ ULN) の肝機能障害。

⁴⁾ 個別値は JVBA-PPK 解析 (6.1.4.1 参照) を用いて推定された。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本薬の PK に対する抗ラムシルマブ抗体の影響について

申請者は、抗ラムシルマブ抗体の発現状況及び抗ラムシルマブ抗体が本薬の PK に及ぼす影響について、以下のように説明している。

国内第 I 相試験 4 試験 (I4T-IE-JVBI 試験、I4T-IE-JVBW 試験、I4T-IE-JVBX 試験及び I4T-IE-JVBY 試験)、国内第 II 相試験 (JVCG 試験)、海外第 I 相試験 2 試験 (I4T-IE-JVBM 試験及び I4T-IE-JVBN 試験)、海外第 II 相試験 11 試験 (I4T-IE-JVBK 試験、I4T-IE-JVBP 試験、I4T-IE-JVBQ 試験、I4T-IE-JVBR 試験、I4T-IE-JVBH 試験、I4T-IE-JVBJ 試験、I4T-IE-JVBO 試験、I4T-IE-JVBS 試験、I4Y-IE-JCDB 試験、I4T-IE-JVBL 試験及び I4T-IE-JVCC 試験)、海外第 III 相試験 3 試験 (I4T-IE-JVBD 試験、REVEL 試験及び I4T-IE-JVBC 試験) 及び国際共同第 III 相試験 3 試験 (RAINBOW 試験、I4T-MC-JVBB 試験及び I4T-IE-JVBF 試験) の成績に基づき、抗ラムシルマブ抗体の発現状況が検討された。その結果、本薬投与開始後に 1 回以上検体を採取された患者 (2,977 例) のうち、145 例 (4.9%) で抗ラムシルマブ抗体が検出され、うち、88 例 (3.0%) で TE-ADA 陽性と判定された。また、14 例 (0.5%) で中和抗体陽性と判定された。抗ラムシルマブ抗体の発現状況について、NSCLC 患者及び DTX との併用下で本薬 10 mg/kg を 3 週間間隔で静脈内投与された患者と、抗ラムシルマブ抗体の発現を検討した全例との間で、明確な差異は認められなかった。

抗ラムシルマブ抗体が本薬の PK に及ぼす影響については、申請用法・用量で本薬が投与され、事前に規定された投与期間中に抗ラムシルマブ抗体が検出された REVEL 試験及び I4T-IE-JVBC 試験において検討された。その結果、抗ラムシルマブ抗体測定時点での血清中本薬濃度の範囲は、表 3 のとおりであり、抗ラムシルマブ抗体検出例における同抗体測定時点での血清中本薬濃度の範囲は、いずれの試験においても、非検出例における抗体測定時点での血清中本薬濃度の範囲内であった。

表 3 本薬 10 mg/kg 反復投与時の血清中本薬濃度範囲 (µg/mL)

試験名	サイクル	抗ラムシルマブ抗体検出例		抗ラムシルマブ抗体非検出例	
		n	C _{min}	n	C _{min}
REVEL 試験	3	4	BQL*~23.3	294	BQL*~107.6
	5	4	24.8~45.8	184	BQL*~128.0
	9	1	3.9	18	20.0~97.9
I4T-IE-JVBC 試験	3	2	BQL*, BQL*	444	BQL*~131.0
	5	2	49.8, 78.0	360	BQL*~404.0

最小値~最大値 (n=1 又は 2 の場合は個別値)、*: 1.9 又は 2.5 µg/mL 未満 (「平成 27 年 2 月 16 日付け審査報告書 サイラムザ点滴静注液 100 mg、同点滴静注液 500 mg」参照)

以上より、検討された例数が少数であったことから、抗ラムシルマブ抗体が本薬の PK に及ぼす影響について結論付けることには限界があるものの、本薬の PK に抗ラムシルマブ抗体の明確な影響は認められていないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された資料から、本薬の PK に抗ラムシルマブ抗体の明確な影響は認められていないと考える。しかしながら、本薬の PK に対する抗ラムシルマブ抗体の影響を検討するための試験成績は限られていることから、本薬の PK に対する抗ラムシルマブ抗体の影響については、引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内第Ⅰ相試験 1 試験、国内第Ⅱ相試験 1 試験及び海外第Ⅲ相試験 1 試験の計 3 試験が提出された（記載した臨床試験は表 4 のとおり）。また、参考資料として、海外第Ⅱ相試験 4 試験、海外第Ⅲ相試験 1 試験及び国際共同第Ⅲ相試験 1 試験の計 6 試験が提出された。なお、国内第Ⅰ相試験（I4T-IE-JVBX 試験）、海外第Ⅱ相試験（I4T-IE-JVCC 試験、I4T-IE-JVBJ 試験）、海外第Ⅲ相試験（I4T-IE-JVBC 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（RAINBOW 試験）の成績については、本薬の初回承認時に提出され、評価済みであることから、記載は省略する（「平成 27 年 2 月 16 日付け審査報告書 サイラムザ点滴静注液 100 mg、同点滴静注液 500 mg」参照）。

表 4 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	投与例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	I4T-JE-JVCG	Ⅱ	白金系抗悪性腫瘍剤を含む一次治療後に増悪が認められた進行・再発 NSCLC 患者	192 ①94 ②98	DTX (60 mg/m ²) を 3 週間間隔で静脈内投与との併用で、 ① 本薬 10 mg/kg を 3 週間間隔で静脈内投与 ② プラセボを 3 週間間隔で静脈内投与	有効性 安全性
	海外	I4T-MC-JVBA (REVEL)	Ⅲ	白金系抗悪性腫瘍剤を含む一次治療後に増悪が認められた進行・再発 NSCLC 患者	1,253 ①628 ②625	DTX (75 mg/m ²) を 3 週間間隔で静脈内投与との併用で、 ① 本薬 10 mg/kg を 3 週間間隔で静脈内投与 ② プラセボを 3 週間間隔で静脈内投与	有効性 安全性
参考	海外	I4T-IE-JVBL	Ⅱ	化学療法歴のない進行 (Stage IV) NSCLC 患者	280	A 群: PEM 及び CBDCA 又は CDDP の併用投与*1 B 群: PEM 及び CBDCA 又は CDDP*1 との併用で、本薬 10 mg/kg を 3 週間間隔で静脈内投与 C 群: GEM 及び CBDCA 又は CDDP の併用投与*2 D 群: GEM 及び CBDCA 又は CDDP*2 との併用で、本薬 10 mg/kg を 3 週間間隔で静脈内投与	安全性
		I5B-IE-JGDE	Ⅱ	再発又は難治性の多形性膠芽腫	80 ①40 ②40	① 本薬 8 mg/kg を 2 週間間隔で静脈内投与 ② olaratumab (本邦未承認) 20 mg/kg を 2 週間間隔で静脈内投与	安全性

*1: 3 週間を 1 サイクルとして、PEM (Day1 に 500 mg/m²) 及び CBDCA (Day1 に AUC6 mg・mL/min 相当量) 又は CDDP (Day1 に 75 mg/m²) を静脈内投与、*2: 3 週間を 1 サイクルとして、GEM (Day1 及び 8 に 1 回 1,000 mg/m²) 及び CBDCA (Day1 に AUC 5 mg・mL/min 相当量) 又は CDDP (Day1 に 75 mg/m²) を静脈内投与

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、7.3 に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国内臨床試験

7.1.1.1 国内第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.1.2: JVCG 試験<2012 年 12 月～実施中 [データカットオフ: 2014 年 12 月 ■ 日] >)

白金系抗悪性腫瘍剤を含む一次治療後に増悪が認められた進行・再発の NSCLC 患者 (目標症例数: EGFR-TKI 単独投与による治療歴のない患者 154 例、EGFR-TKI 単独投与による治療歴のある患者 40 例)

を対象に、本薬/DTX とプラセボ/DTX の有効性及び安全性を比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、国内 28 施設で実施された。

用法・用量は、DTX 60 mg/m² を 3 週間間隔で静脈内投与との併用で、本薬 10 mg/kg 又はプラセボを 3 週間間隔で静脈内投与し、投与中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録され、無作為化された 197 例（本薬/DTX 群 98 例、プラセボ/DTX 群 99 例）のうち、治験薬が投与されなかった 5 例（本薬/DTX 群 4 例、プラセボ/DTX 群 1 例）を除く 192 例（本薬/DTX 群 94 例、プラセボ/DTX 群 98 例）が安全性の解析対象とされた。また、安全性の解析対象のうち、海外第 III 相試験（REVEL 試験）の対象患者と同一の、EGFR-TKI 単独投与による治療歴のない患者 157 例（本薬/DTX 群 76 例、プラセボ/DTX 群 81 例）が主要集団とされ、有効性の解析対象とされた。

有効性について、本試験の主要評価項目とされた主要集団における治験責任医師判定による PFS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ以下の表 5 及び図 1 のとおりであった。

表 5 PFS の解析結果（治験責任医師判定、主要集団、2014 年 12 月 ■ 日データカットオフ）

	本薬/DTX 群	プラセボ/DTX 群
例数	76	81
イベント数 (%)	63 (82.9)	72 (88.9)
中央値 [95%CI] (カ月)	5.22 [3.52, 6.97]	4.21 [2.83, 5.62]
ハザード比 [95%CI] *1	0.83 [0.59, 1.16]	
p 値 (両側) *2	0.504	

*1：層別因子（ECOG PS (0, 1)、性別 (男、女)、維持療法歴 (あり、なし)）により調整した Cox 比例ハザードモデル、*2：層別 log-rank 検定（ECOG PS (0, 1)、性別 (男、女)、維持療法歴 (あり、なし) で層別）

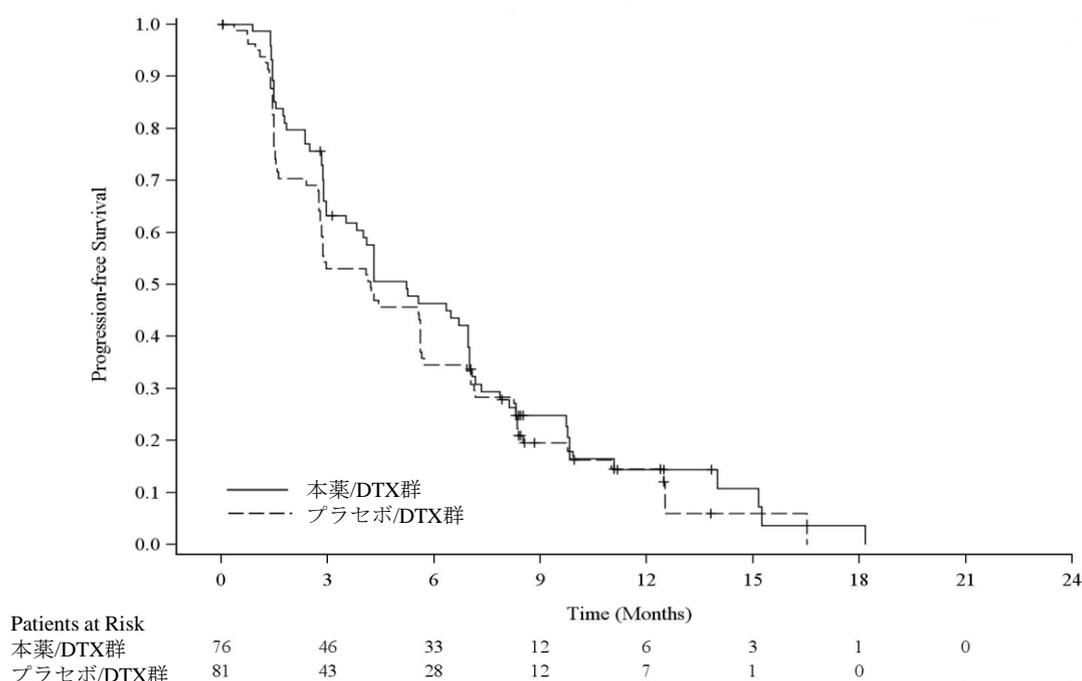


図 1 PFS の主解析の Kaplan-Meier 曲線（治験責任医師判定、主要集団、2014 年 12 月 ■ 日データカットオフ）

安全性について、治験薬投与期間中又は治験薬投与終了後 30 日以内の死亡は、本薬/DTX 群で 2/94 例 (2.1%)、プラセボ/DTX 群で 3/98 例 (3.1%) に認められた。このうち、病勢進行による死亡 (本薬/DTX 群 2 例、プラセボ/DTX 群 2 例) を除く患者の死因は、プラセボ/DTX 群の敗血症性ショック 1 例であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.1.2 海外臨床試験

7.1.2.1 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1: REVEL 試験<2010年12月～実施中[データカットオフ:2013年12月■日]>)

白金系抗悪性腫瘍剤を含む一次治療後に増悪が認められた進行・再発の NSCLC 患者⁵⁾ (目標症例数: 1,242 例) を対象に、本薬/DTX とプラセボ/DTX との有効性及び安全性を比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、海外 216 施設で実施された。

用法・用量は、DTX 75 mg/m² を 3 週間間隔で静脈内投与との併用で、本薬 10 mg/kg 又はプラセボを 3 週間間隔で静脈内投与し、投与中止基準に該当するまで継続することとされた。なお、IDMC より、東アジア (韓国及び台湾) で登録された患者では、他の地域で登録された患者と比較して本薬/DTX 群における好中球数減少及び FN の発現率が高いこと等⁶⁾ から、東アジアで登録される患者における DTX の開始用量を減量するように勧告された。当該勧告を受けて、2012 年 5 月に治験実施計画書が改訂され、東アジアで登録される患者における DTX の開始用量は 60 mg/m² に変更された。

本試験に登録され、無作為化された 1,253 例 (本薬/DTX 群 628 例、プラセボ/DTX 群 625 例) 全例が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった 8 例 (本薬/DTX 群 4 例、プラセボ/DTX 群 4 例) を除く 1,245 例が安全性の解析対象とされたが、プラセボ/DTX 群に割り付けられた 3 例に誤って本薬が投与されたことから当該患者は本薬/DTX 群として取り扱われた (安全性の解析対象: 本薬/DTX 群 627 例、プラセボ/DTX 群 618 例)。

有効性について、主要評価項目とされた OS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 6 及び図 2 のとおりであった。なお、1 施設の 9 例の患者における非盲検化した安全性情報が、手順書から逸脱した方法により ERB に提供されたため、本来提供されるべきではない担当モニター及び担当試験コーディネータにも非盲検化した安全性情報が提供されていた。当該 9 例 (本薬/DTX 群 2 例、プラセボ/DTX 群 7 例) を除外した本薬/DTX 群 626 例及びプラセボ/DTX 群 618 例において、OS (中央値 [95%CI] (カ月)) はそれぞれ 10.5 [9.5, 11.2] 及び 9.1 [8.3, 9.9]、ハザード比 [95%CI] は 0.852 [0.745, 0.973] であり、当該 9 例を除外しない結果と同様であった。

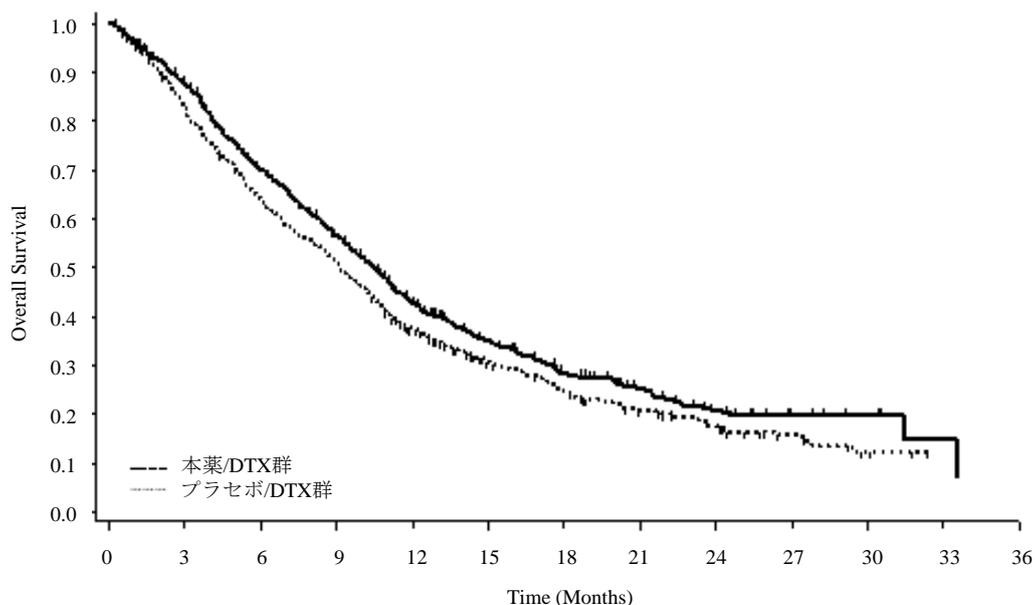
表 6 OS の解析結果 (ITT 集団、2013 年 12 月 ■ 日データカットオフ)

	本薬/DTX 群	プラセボ/DTX 群
例数	628	625
死亡数 (%)	428 (68.2)	456 (73.0)
中央値 [95%CI] (カ月)	10.5 [9.5, 11.2]	9.1 [8.4, 10.0]
ハザード比 [95%CI] *1	0.857 [0.751, 0.979]	
p 値 (両側) *2	0.024	

*1: 層別因子 (ECOG PS (0, 1)、性別 (男、女)、維持療法歴 (あり、なし)、地域 (東アジア、その他の地域)) により調整した Cox 比例ハザードモデル、*2: 層別 log-rank 検定 (ECOG PS (0, 1)、性別 (男、女)、維持療法歴 (あり、なし)、地域 (東アジア、その他の地域)) により層別、有意水準両側 0.05

⁵⁾ 2 レジメン以上の化学療法歴のある患者は組入れ対象から除外されたため、EGFR-TKI 単独投与による治療歴のある患者は、組入れ対象とならなかった。

⁶⁾ IDMC の勧告時点で、東アジアで登録された患者及び他の地域で登録された患者において、好中球数減少はそれぞれ 28/57 例 (49.1%) 及び 64/483 例 (13.3%)、FN はそれぞれ 14/57 例 (24.6%) 及び 61/483 例 (12.6%)、重篤な好中球減少症はそれぞれ 6/57 例 (10.5%) 及び 22/483 例 (4.6%)、重篤な FN はそれぞれ 14/57 例 (24.6%) 及び 48/483 例 (9.9%)、DTX の減量に至った好中球減少症はそれぞれ 7/57 例 (12.3%) 及び 39/483 例 (8.1%)、DTX の減量に至った FN はそれぞれ 7/57 例 (12.3%) 及び 27/483 例 (5.6%) であった。



Patients at Risk													
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	
本薬/DTX群	628	527	415	329	231	156	103	70	45	23	11	2	0
プラセボ/DTX群	625	501	386	306	197	129	86	56	36	23	9	0	0

図2 OSの主解析のKaplan-Meier曲線 (ITT集団、2013年12月■日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は治験薬投与終了後30日以内の死亡は、本薬/DTX群で53/627例(8.5%)、プラセボ/DTX群で58/618例(9.4%)に認められた。このうち、疾患進行による死亡例(本薬/DTX群22/627例、プラセボ/DTX群23/618例)を除く患者の死因は、本薬/DTX群では、死亡及び肺出血各4例、急性呼吸窮迫症候群、心停止、心肺停止、咯血、肺感染、肺塞栓症及び呼吸不全各2例、肺炎、気管支肺炎、悪液質、胃腸出血、遠隔転移を伴う新生物、好中球減少性敗血症、肺臓炎、敗血症及びブステノトロフォモナス性敗血症各1例、プラセボ/DTX群では、呼吸不全5例、肺炎3例、死亡、肺出血、急性呼吸窮迫症候群、咯血及び敗血症性ショック各2例、心停止、心肺停止、敗血症、急性呼吸不全、大動脈瘤破裂、肝不全、虚血性脳卒中、大葉性肺炎、誤嚥性肺炎、呼吸性アシドーシス、呼吸停止、呼吸窮迫、気道出血、突然死、上大静脈症候群、上室性頻脈及び上部消化管出血各1例であった。このうち、本薬/DTX群の肺出血及び心停止各2例、肺炎、急性呼吸窮迫症候群、咯血、肺塞栓症、気管支肺炎、胃腸出血、肺臓炎及び敗血症各1例、並びにプラセボ/DTX群の呼吸不全、肺炎、肺出血、心肺停止、敗血症、虚血性脳卒中、気道出血、上室性頻脈及び上部消化管出血各1例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2 参考資料

7.2.1 海外臨床試験

7.2.1.1 海外第II相試験 (CTD 5.3.5.1.3 : I4T-IE-JVBL 試験<2010年10月~実施中 [データカットオフ: 20■年■月■日] >)

化学療法歴のない進行 (StageIV) NSCLC 患者 (目標症例数: 扁平上皮癌以外の NSCLC 患者 140 例、扁平上皮癌の NSCLC 患者 140 例)⁷⁾ を対象に、本薬と既存化学療法との併用投与 (扁平上皮癌以外の NSCLC 患者では PEM 及び白金系抗悪性腫瘍剤の併用投与、扁平上皮癌の NSCLC 患者では GEM 及び

⁷⁾ 扁平上皮癌の NSCLC 患者については試験継続中であり、扁平上皮癌以外の NSCLC 患者の成績のみが提出された。

白金系抗悪性腫瘍剤の併用投与) と既存化学療法の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、海外 41 施設で実施された。

本試験に登録され、無作為化された扁平上皮癌以外の NSCLC 患者 140 例 (A 群 (PEM 及び白金系抗悪性腫瘍剤の併用投与群) 71 例及び B 群 (本薬、PEM 及び白金系抗悪性腫瘍剤の併用投与群) 69 例) のうち、治験薬が投与された 136 例 (A 群 69 例及び B 群 67 例) が安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は治験薬最終投与後 30 日以内の死亡は、A 群で 7/69 例 (10.1%)、B 群で 4/67 例 (6.0%) に認められた。このうち、疾患進行による死亡例 (A 群 3/69 例、B 群 1/67 例) を除く患者の死因は、A 群では心筋梗塞、心肺停止、塞栓症及び呼吸不全各 1 例、B 群では多臓器不全、心筋梗塞及び突然死各 1 例であり、うち、B 群の心筋梗塞及び突然死各 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.1.2 海外第 II 相試験 (CTD5.3.5.2.2 : ISB-IE-JGDE 試験<20■■年■月~20■■年■月>)

再発又は難治性の多形性膠芽腫患者 (目標症例数 : 80 例) を対象に、本薬と olaratumab (本邦未承認) の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が海外 11 施設で実施された。

本試験に登録され、無作為化された 80 例 (本薬群 40 例、olaratumab 群 40 例) 全例に治験薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、本薬群において治験薬投与期間中又は治験薬最終投与後 30 日以内の死亡は 1/40 例 (2.5%) に認められ、死因は新生物進行であり、本薬との因果関係は否定された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、提出された資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で最も重要な臨床試験は、白金系抗悪性腫瘍剤を含む一次治療後に増悪が認められた進行・再発の NSCLC 患者を対象とした海外第 III 相試験 (REVEL 試験) であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。また、日本人患者における有効性及び安全性については、国内第 II 相試験 (JVCG 試験) を中心に評価する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、白金系抗悪性腫瘍剤を含む一次治療後に増悪が認められた進行・再発の NSCLC 患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 対照群の設定について

申請者は、REVEL 試験及び JVCG 試験における対照群の設定根拠について、以下のように説明している。

REVEL 試験が計画された 2010 年当時、白金系抗悪性腫瘍剤を含む一次治療後に増悪が認められた進行・再発の NSCLC 患者において、DTX は OS を改善することが示されており (J Clin Oncol 2000; 18: 2095-103, J Clin Oncol 2000; 18: 2354-62)、当時の米国 NCCN ガイドライン (非小細胞肺癌) (v.1.2010) において、当該患者に対して DTX が推奨されていた。

また、JVCG 試験が計画された 2012 年当時、国内診療ガイドライン (2012 年版) においても、海外と同様に、当該患者に対して DTX が推奨されていた。

以上より、両試験において対照群としてプラセボ/DTX 群を設定したことは適切であったと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 評価項目及び評価結果について

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

白金系抗悪性腫瘍剤を含む一次治療後に増悪が認められた進行・再発のNSCLC患者に対する治療は、延命を目的として実施されることから、REVEL試験の主要評価項目としてOSが設定されたことは適切であったと考える。

また、REVEL試験において、プラセボ/DTX群と比較して本薬/DTX群でOSの優越性が検証されたこと(7.1.2.1参照)から、REVEL試験の対象患者における本薬/DTX投与の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.3 日本人患者における有効性について

申請者は、日本人患者における本薬の有効性について、以下のように説明している。

JVCG試験の主要評価項目とされた主要集団における治験責任医師判定によるPFSにおいて、層別因子(ECOG PS、性別、維持療法歴の有無)により調整したCox比例ハザードモデルによるハザード比の点推定値が1を下回った(7.1.1.1参照)。また、感度分析として実施されたIRRC判定によるPFSの結果は表7のとおりであった。

表7 PFSの解析結果 (IRRC判定、主要集団、2014年12月 日データカットオフ)

	本薬/DTX群	プラセボ/DTX群
例数	76	81
イベント数 (%)	59 (77.6)	70 (86.4)
中央値 [95%CI] (カ月)	5.75 [4.30, 7.29]	4.07 [2.83, 5.62]
ハザード比 [95%CI] *1		0.70 [0.50, 1.00]
p値 (両側) *2		0.081

*1: 層別因子 (ECOG PS (0, 1)、性別 (男、女)、維持療法歴 (あり、なし)) により調整したCox比例ハザードモデル、*2: 層別log-rank検定 (ECOG PS (0, 1)、性別 (男、女)、維持療法歴 (あり、なし) で層別)

さらに、JVCG試験の副次評価項目とされた主要集団における①OS及び②奏効率、並びにREVEL試験の副次評価項目とされた③PFS及び④奏効率の結果は、それぞれ下記の①～④のとおりであった。

- ① OSの中央値 [95%CI] (カ月) は、本薬/DTX群で15.15 [12.58, 推定不能]、プラセボ/DTX群で13.93 [11.43, 推定不能]、層別因子 (ECOG PS (0, 1)、性別 (男、女)、維持療法歴 (あり、なし)) により調整したCox比例ハザード比 [95%CI] は0.77 [0.48, 1.24] であった。
- ② 治験責任医師判定による奏効率は、本薬/DTX群で28.9% (22/76例)、プラセボ/DTX群で18.5% (15/81例) であった。
- ③ 治験責任医師判定によるPFSの中央値 [95%CI] (カ月) は、本薬/DTX群で4.5 [4.2, 5.3]、プラセボ/DTX群で3.0 [2.8, 3.9]、層別因子 (ECOG PS (0, 1)、性別 (男、女)、維持療法歴 (あり、なし)、地域 (東アジア、その他の地域)) により調整したCox比例ハザード比 [95%CI] は0.76 [0.68, 0.86] であった。
- ④ 治験責任医師判定による奏効率は、本薬/DTX群で22.9% (144/628例)、プラセボ/DTX群で13.6% (85/625例) であった。

なお、本薬/DTX 群及びプラセボ/DTX 群における DTX の開始用量について、REVEL 試験では 75 mg/m² と設定した一方、JVCG 試験では、国内診療ガイドライン（2012 年版）において NSCLC の二次治療に用いられる DTX の用量は 60 mg/m² が推奨されていたことから、60 mg/m² と設定した。REVEL 試験と JVCG 試験では DTX の開始用量が異なるものの、下記の点等を考慮すると、REVEL 試験において示された本薬の有効性は、日本人患者においても期待できると考える。

- 本薬の薬物動態は日本人と外国人との間で同様であったこと（6.1.5 参照）。
- 本薬と DTX の間に薬物間相互作用が認められなかったこと（6.1.3 参照）。
- NSCLC の日本人患者における DTX 60 mg/m² の単独投与と外国人患者における DTX 75 mg/m² の単独投与との間で OS の中央値等が同等であること（Cancer Chemother Pharmacol 2001; 48: 356-60 等）。
- JVCG 試験における有効性に関する評価項目の結果は REVEL 試験と同様であったこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承し、白金系抗悪性腫瘍剤を含む一次治療後に増悪した進行・再発の日本人 NSCLC 患者に対する本薬の有効性は期待できると考える。ただし、日本人 NSCLC 患者における、本薬と DTX 75 mg/m² との併用投与時の安全性に関する情報は得られていないことから、REVEL 試験と JVCG 試験において、DTX の開始用量が異なっていたことについては、添付文書等を用いて、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える（7.R.5.1 参照）。

7.R.3 安全性について（有害事象については、7.3 参照）

機構は、以下に示す検討の結果、進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、初回承認時に注意が必要と判断された事象（高血圧、タンパク尿、出血、infusion-related reaction、血栓塞栓症、消化管穿孔、うっ血性心不全、好中球減少症/白血球減少症、可逆性後白質脳症候群、瘻孔、創傷治癒障害及び肝障害）（「平成 27 年 2 月 16 日付け審査報告書 サイラムザ点滴静注液 100 mg、同点滴静注液 500 mg」参照）、並びに FN 及び肺出血であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意すべきと考える。

また、機構は、本薬の使用にあたっては上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は NSCLC 患者においても忍容可能であると判断した。

7.R.3.1 本薬の安全性プロファイル及び安全性の国内外差について

申請者は、日本人患者を対象とした JVCG 試験及び外国人患者を対象とした REVEL 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

JVCG 試験及び REVEL 試験における安全性の概要は表 8 のとおりであった。

表 8 安全性の概要 (JVCG 試験及び REVEL 試験)

	例数 (%)			
	JVCG 試験 日本人患者		REVEL 試験 外国人患者	
	本薬/DTX 群 94 例	プラセボ/DTX 群 98 例	本薬/DTX 群 627 例	プラセボ/DTX 群 618 例
全有害事象	94 (100)	98 (100)	613 (97.8)	594 (96.1)
Grade 3 以上の有害事象	89 (94.7)	93 (94.9)	495 (78.9)	444 (71.8)
死亡に至った有害事象	1 (1.1)	1 (1.0)	34 (5.4)	35 (5.7)
重篤な有害事象	28 (29.8)	31 (31.6)	269 (42.9)	262 (42.4)
投与中止に至った有害事象	51 (54.3)	29 (29.6)	132 (21.1)	83 (13.4)
休薬に至った有害事象	3 (3.2)	0	8 (1.3)	7 (1.1)
減量に至った有害事象	53 (56.4)	37 (37.8)	180 (28.7)	130 (21.0)

JVCG 試験において、プラセボ/DTX 群と比較して本薬/DTX 群で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象 (本薬/DTX 群、プラセボ/DTX 群、以下、同順) は、口内炎 (51/94 例 (54.3%)、31/98 例 (31.6%))、鼻出血 (45/94 例 (47.9%)、18/98 例 (18.4%))、FN (32/94 例 (34.0%)、18/98 例 (18.4%))、タンパク尿 (27/94 例 (28.7%)、8/98 例 (8.2%))、血小板数減少 (22/94 例 (23.4%)、13/98 例 (13.3%))、AST 増加 (19/94 例 (20.2%)、7/98 例 (7.1%))、ALT 増加 (15/94 例 (16.0%)、3/98 例 (3.1%)) 及び高血圧 (10/94 例 (10.6%)、0 例)、5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球数減少 (69/94 例 (73.4%)、63/98 例 (64.3%))、白血球数減少 (60/94 例 (63.8%)、54/98 例 (55.1%))、FN (32/94 例 (34.0%)、18/98 例 (18.4%)) 及び口内炎 (6/94 例 (6.4%)、1/98 例 (1.0%))、2%以上高かった重篤な有害事象は、FN (8/94 例 (8.5%)、6/98 例 (6.1%))、食欲減退 (4/94 例 (4.3%)、1/98 例 (1.0%)) 及び全身健康状態低下 (2/94 例 (2.1%)、0 例)、2%以上高かった投与中止に至った有害事象は好中球数減少 (9/94 例 (9.6%)、2/98 例 (2.0%))、倦怠感 (4/94 例 (4.3%)、0 例)、低アルブミン血症 (3/94 例 (3.2%)、1/98 例 (1.0%))、貧血 (2/94 例 (2.1%)、0 例)、及びタンパク尿 (2/94 例 (2.1%)、0 例) であった。

REVEL 試験において、プラセボ/DTX 群と比較して本薬/DTX 群で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象 (本薬/DTX 群、プラセボ/DTX 群、以下、同順) は、口内炎 (146/627 例 (23.3%)、80/618 例 (12.9%)) 及び鼻出血 (116/627 例 (18.5%)、40/618 例 (6.5%))、5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症 (219/627 例 (34.9%)、173/618 例 (28.0%)) 及び FN (100/627 例 (15.9%)、62/618 例 (10.0%))、2%以上高かった重篤な有害事象は、FN (86/627 例 (13.7%)、51/618 例 (8.3%)) であった。プラセボ/DTX 群と比較して本薬/DTX 群で発現率が 2%以上高かった投与中止に至った有害事象は認められなかった。

また、申請者は、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

本薬/DTX 群について、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 20%以上高かった全 Grade の有害事象は、好中球数減少 (73/94 例 (77.7%)、113/627 例 (18.0%))、白血球数減少 (73/94 例 (77.7%)、58/627 例 (9.3%))、脱毛症 (63/94 例 (67.0%)、162/627 例 (25.8%))、食欲減退 (58/94 例 (61.7%)、182/627 例 (29.0%))、口内炎 (51/94 例 (54.3%)、146/627 例 (23.3%))、鼻出血 (45/94 例 (47.9%)、116/627 例 (18.5%))、倦怠感 (44/94 例 (46.8%)、9/627 例 (1.4%))、タンパク尿 (27/94 例 (28.7%)、21/627 例 (3.3%)) 及び低アルブミン血症 (28/94 例 (29.8%)、25/627 例 (4.0%))、発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は好中球数減少 (69/94 例 (73.4%)、97/627 例 (15.5%))、白血球数減少 (60/94 例 (63.8%)、36/627 例 (5.7%)) 及び FN (32/94 例 (34.0%)、100/627 例 (15.9%))、発現率が 5%以上高かった投与中止に至った有害事象は好中球数減少 (9/94 例 (9.6%)、0 例) であった。本薬/DTX

群について、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が5%以上高かった重篤な有害事象は認められなかった。

なお、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象のうち、食欲減退、脱毛症及び倦怠感については、日本人患者において本薬/DTX 群及びプラセボ/DTX 群の発現率が同程度であること、好中球数減少、白血球数減少、FNについては、プラセボ/DTX 群においても外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かったこと等から、いずれも DTX の投与に起因して日本人患者における発現率が高くなったと考える。また、口内炎、鼻出血、低アルブミン血症及びタンパク尿については、日本人患者において認められた事象のほとんどが Grade 2 以下であり、管理可能であったことから、本薬/DTX 投与は日本人患者においても忍容可能であると考えられる。

さらに、申請者は、切除不能な進行・再発の NSCLC (JVCG 試験及び REVEL 試験) と既承認の効能・効果である治癒切除不能な進行・再発の胃癌 (RAINBOW 試験) との間での本薬の安全性プロファイルの差異について、以下のように説明している。

JVCG 試験、REVEL 試験及び RAINBOW 試験における安全性の概要は表 9 のとおりであった。

表 9 安全性の概要 (JVCG 試験、REVEL 試験及び RAINBOW 試験)

	例数 (%)					
	JVCG 試験		REVEL 試験		RAINBOW 試験	
	本薬/DTX 群 94 例	プラセボ/DTX 群 98 例	本薬/DTX 群 627 例	プラセボ/DTX 群 618 例	本薬/PTX 群 327 例	プラセボ/PTX 群 329 例
全有害事象	94 (100)	98 (100)	613 (97.8)	594 (96.1)	324 (99.1)	322 (97.9)
Grade 3 以上の有害事象	89 (94.7)	93 (94.9)	495 (78.9)	444 (71.8)	267 (81.7)	206 (62.6)
死亡に至った有害事象	1 (1.1)	1 (1.0)	34 (5.4)	35 (5.7)	39 (11.9)	51 (15.5)
重篤な有害事象	28 (29.8)	31 (31.6)	269 (42.9)	262 (42.4)	153 (46.8)	139 (42.2)
投与中止に至った有害事象	51 (54.3)	29 (29.6)	132 (21.1)	83 (13.4)	102 (31.2)	80 (24.3)

RAINBOW 試験の本薬/PTX 群と比較して、REVEL 試験及び JVCG 試験の本薬/DTX 群のいずれにおいても Grade 3 以上の FN (JVCG 試験の本薬/DTX 群、REVEL 試験の本薬/DTX 群及び RAINBOW 試験の本薬/PTX 群 : 32/94 例 (34.0%)、100/627 例 (15.9%) 及び 10/327 例 (3.1%)、以下、同順) 及び好中球数減少 (69/94 例 (73.4%)、97/627 例 (15.5%) 及び 1/327 例 (0.3%)) の発現率が 10% 以上高く、重篤な FN (8/94 例 (8.5%)、86/627 例 (13.7%)、8/327 例 (2.4%) の発現率が 5% 以上高かった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

JVCG 試験及び REVEL 試験において、プラセボ/DTX 群と比較して、本薬/DTX 群で発現率が高かった有害事象が認められたものの、発現した有害事象は概ね併用する個々の薬剤で既知の有害事象の範囲内であったこと、当該差異が認められた事象の大部分は Grade 2 以下の事象であったこと等を考慮すると、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の管理や観察、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、NSCLC に対する本薬/DTX 投与は忍容可能と判断した。

また、日本人 NSCLC 患者における本薬の投与経験は限られており、安全性の国内外差について厳密に比較することには限界があるものの、死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現率が高い傾向は認められなかったことから、休薬、減量又は投与中止等の適切な対応により、日本人患者においても本薬/DTX 投与は忍容可能と判断した。ただし、好中球数減少及び FN については、Grade 3 以上の有害事象の発現率が外国人患者と比較して日本人患者で高く、日本人患者においてプラセボ/DTX 群と比較

して本薬/DTX 群で高いこと、及び既承認の効能・効果である胃癌患者と比較して NSCLC 患者における発現率が高いことから、NSCLC に対する本薬投与に際して注意すべき事象であると考え。

さらに、JVCG 試験及び REVEL 試験における上記の有害事象の発現状況については、資材等を用いて、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

機構は、以下の項では、胃癌患者と比較して NSCLC 患者において重篤な事象の発現率が高かった FN、及び本薬と同様に血管新生阻害作用を有するベバシズマブの添付文書の重大な副作用の項で注意喚起されている事象であり、NSCLC で特徴的な症状である肺出血について検討を行った。

7.R.3.2 FN

申請者は、本薬投与による FN について、以下のように説明している。

FN に関する有害事象として、MedDRA 基本語（JVCG 試験は MedDRA/J ver17.1、REVEL 試験は MedDRA/J ver16.1）の「発熱性好中球減少症」を集計した。JVCG 試験及び REVEL 試験における FN の発現状況は表 10 のとおりであった。

表 10 FN の発現状況（JVCG 試験及び REVEL 試験）

	例数 (%)			
	JVCG 試験 日本人患者		REVEL 試験 外国人患者	
	本薬/DTX 群 94 例	プラセボ/DTX 群 98 例	本薬/DTX 群 627 例	プラセボ/DTX 群 618 例
全有害事象	32 (34.0)	18 (18.4)	100 (15.9)	62 (10.0)
Grade 3 以上の有害事象	32 (34.0)	18 (18.4)	100 (15.9)	62 (10.0)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象	8 (8.5)	6 (6.1)	86 (13.7)	51 (8.3)
投与中止に至った有害事象	4 (4.3)	4 (4.1)	3 (0.5)	3 (0.5)
休薬に至った有害事象	0	0	0	0
減量に至った有害事象	24 (25.5)	15 (15.3)	41 (6.5)	28 (4.5)

JVCG 試験及び REVEL 試験の本薬/DTX 群において、本薬投与開始から FN 初回発現までの期間（中央値（範囲））は、それぞれ 10.5 日（7～320 日）及び 11.5 日（6～234 日）であった。

REVEL 試験における本薬/DTX 群による FN 発現のリスク因子について、要因（年齢（65 歳以上、65 歳未満）、ECOG PS（0、1）、タキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴の有無、放射線治療歴の有無）別に検討した結果、65 歳以上の患者では、FN の発現率が高い傾向が認められた（65 歳未満に対する 65 歳以上の FN 発症のオッズ比 [95%CI] は 1.528 [1.092, 2.139]）。

JVCG 試験及び REVEL 試験では、支持療法として G-CSF 製剤の使用が認められていたが、FN を予防する目的で好中球数の減少や発熱を確認することなく、G-CSF 製剤を投与する（G-CSF 製剤の一次予防的投与）規定はなかった。

G-CSF 製剤の予防的投与⁸⁾は、JVCG 試験の本薬/DTX 群及びプラセボ/DTX 群において、それぞれ 6/94 例（6.4%）及び 2/98 例（2.0%）、REVEL 試験の本薬/DTX 群及びプラセボ/DTX 群において、それぞれ 162/627 例（25.8%）及び 150/618 例（24.3%）で行われた。

また、申請者は、本薬投与時の FN に対する対応について、以下のように説明している。

⁸⁾ G-CSF 製剤の予防的投与について、一次予防的投与とそれ以外の目的の予防的投与を区別して集計されなかった。

米国 NCCN ガイドライン（2015 年版）、国内の診療ガイドライン（G-CSF 適正使用ガイドライン 2013 年版 日本癌治療学会編（金原出版、2013 年）等において、化学療法による FN の発現率が 20%以上である場合は G-CSF 製剤による一次予防的投与が推奨される旨が記載されている。JVCG 試験における本薬/DTX 群の FN の発現率は 34.0%であったことから、当該ガイドラインに基づき、G-CSF 製剤の一次予防的投与を検討する必要があると考え、添付文書を用いて JVCG 試験における FN の発現率を情報提供するとともに、資材を用いて対処方法を情報提供する予定である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

FN について、JVCG 試験及び REVEL 試験のいずれにおいてもプラセボ/DTX 群と比較して本薬/DTX 群で発現率が高いこと、本薬/DTX 投与時の発現率は外国人患者と比較して日本人患者で高いこと、並びに既承認の効能・効果である胃癌患者と比較して NSCLC 患者における発現率が高いことから、FN は NSCLC 患者に対する本薬投与に際して注意すべき事象と考える。したがって、臨床試験における FN の発現状況については、添付文書等を用いて、医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

また、日本人患者を対象とした JVCG 試験における FN の発現率が 34.0%（32/94 例）であることを踏まえ、本薬の投与にあたっては、①最新の診療ガイドライン等を参考に、本薬と DTX を併用投与する NSCLC 患者において一次予防的投与を含めた G-CSF 製剤の適切な使用を考慮する必要があること及び②FN が発現した場合には適切な対応を行う必要があることについて、添付文書等を用いて、医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

7.R.3.3 肺出血

申請者は、本薬投与による肺出血について、以下のように説明している。

肺出血に関する有害事象として、MedDRA 基本語の「気管支出血」、「喀血」、「血胸」、「喉頭血腫」「喉頭出血」、「胸腔内出血」、「肺胞出血」、「肺挫傷」、「肺血腫」、「肺出血」、「気道出血」、「新生児気道出血」、「胸部出血」及び「気管出血」を集計した。

JVCG 試験及び REVEL 試験における、肺出血に関する有害事象の発現状況は表 11、発現した肺出血に関する有害事象は表 12 のとおりであった。

表 11 肺出血に関する有害事象の概要（JVCG 試験及び REVEL 試験）

	例数 (%)			
	JVCG 試験 日本人患者		REVEL 試験 外国人患者	
	本薬/DTX 群 94 例	プラセボ/DTX 群 98 例	本薬/DTX 群 627 例	プラセボ/DTX 群 618 例
全有害事象	9 (9.6)	6 (6.1)	49 (7.8)	46 (7.4)
Grade 3 以上の有害事象	1 (1.1)	0	8 (1.3)	8 (1.3)
死亡に至った有害事象	0	0	6 (1.0)	6 (1.0)
重篤な有害事象	1 (1.1)	0	9 (1.4)	9 (1.5)
投与中止に至った有害事象	1 (1.1)	0	0	0
休薬に至った有害事象	0	0	0	2 (0.3)
減量に至った有害事象	0	0	0	0

表 12 肺出血に関する有害事象 (JVCG 試験及び REVEL 試験)

基本語*	例数 (%)							
	JVCG 試験 日本人患者				REVEL 試験 外国人患者			
	本薬/DTX 群 94 例		プラセボ/DTX 群 98 例		本薬/DTX 群 627 例		プラセボ/DTX 群 618 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
咯血	6 (6.4)	0	6 (6.1)	0	36 (5.7)	4 (0.6)	32 (5.2)	4 (0.6)
肺出血	3 (3.2)	1 (1.1)	0	0	13 (2.1)	4 (0.6)	10 (1.6)	3 (0.5)
喉頭出血	0	0	0	0	3 (0.5)	0	4 (0.6)	0
気道出血	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)

* : JVCG 試験は MedDRA/J ver17.1、REVEL 試験は MedDRA/J ver16.1

JVCG 試験において、重篤な肺出血に関する有害事象は本薬/DTX 群で 1/94 例 (1.1% : 肺出血) に認められ、治験薬との因果関係が否定されなかった。

REVEL 試験において、重篤な肺出血に関する有害事象は本薬/DTX 群で 9/627 例 (1.4% : 咯血 6 例、肺出血 4 例 (重複あり))、プラセボ/DTX 群で 9/618 例 (1.5% : 咯血及び肺出血各 4 例、気道出血 1 例) に認められ、うち、本薬/DTX 群の咯血 5 例及び肺出血 2 例、プラセボ/DTX 群の咯血 2 例、肺出血及び気道出血各 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な肺出血に関する有害事象のうち、本薬/DTX 群の肺出血 4 例及び咯血 2 例、プラセボ/DTX 群の肺出血 3 例、咯血 2 例及び気道出血 1 例は死亡に至り、うち、本薬/DTX 群の肺出血 2 例及び咯血 1 例、プラセボ/DTX 群の肺出血及び気道出血各 1 例について、治験薬との因果関係は否定されなかった。

JVCG 試験及び REVEL 試験の本薬/DTX 群において、本薬投与開始から肺出血発現までの期間の中央値 (範囲) はそれぞれ、16 日 (1~169 日) 及び 51 日 (6~269 日) であった。

また、機構は、本薬と同様に血管新生阻害作用を有するベバシズマブにおいて、肺出血の危険性から扁平上皮 NSCLC が効能・効果から除かれていることから、NSCLC の組織型別の肺出血の発現状況について説明を求め、申請者は以下のように説明している。

JVCG 試験において、肺出血に関する有害事象は、扁平上皮 NSCLC では本薬/DTX 群 0/9 例、プラセボ/DTX 群 1/10 例 (10.0% : 咯血)、非扁平上皮 NSCLC では本薬/DTX 群 9/85 例 (10.6% : 咯血 6 例、肺出血 3 例)、プラセボ/DTX 群 5/88 例 (5.7% : 咯血 5 例) に認められ、非扁平上皮 NSCLC の本薬/DTX 群における 1 例の肺出血は Grade 3 で重篤な事象であった。

REVEL 試験における、組織型別の肺出血に関する有害事象の発現状況は、それぞれ表 13 のとおりであった。

表 13 REVEL 試験における NSCLC の組織型別の肺出血に関する有害事象

基本語 (MedDRA/ J ver16.1)	例数 (%)							
	扁平上皮 NSCLC				非扁平上皮 NSCLC			
	本薬/DTX 群 157 例		プラセボ/DTX 群 170 例		本薬/DTX 群 465 例		プラセボ/DTX 群 441 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	15 (9.6)	3 (1.9)	21 (12.4)	4 (2.4)	34 (7.3)	5 (1.1)	25 (5.7)	4 (0.9)
咯血	11 (7.0)	1 (0.6)	16 (9.4)	2 (1.2)	25 (5.4)	3 (0.6)	16 (3.6)	2 (0.5)
肺出血	6 (3.8)	2 (1.3)	4 (2.4)	2 (1.2)	7 (1.5)	2 (0.4)	6 (1.4)	1 (0.2)
喉頭出血	0	0	1 (0.6)	0	3 (0.6)	0	3 (0.7)	0
気道出血	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)

REVEL 試験の本薬/DTX 群における組織型別の重篤な肺出血に関する有害事象は、扁平上皮 NSCLC で 3/157 例 (1.9%)、非扁平上皮 NSCLC で 6/465 例 (1.3%) であり、うち、死亡に至った肺出血に関する有害事象は扁平上皮 NSCLC で 3/157 例 (1.9%)、非扁平上皮 NSCLC で 3/465 例 (0.6%) であった。REVEL 試験のプラセボ/DTX 群における組織型別の重篤な肺出血に関する有害事象は、扁平上皮 NSCLC で 6/170 例 (3.5%)、非扁平上皮 NSCLC で 3/441 例 (0.7%) であり、うち、死亡に至った肺出血に関する有害事象は扁平上皮 NSCLC で 3/170 例 (1.8%)、非扁平上皮 NSCLC で 3/441 例 (0.7%) であった。

JVCG 試験及び REVEL 試験においては、組織型により肺出血に関する有害事象の発現状況に明確な差異はなく、組織型は本薬による肺出血のリスク因子ではないと考える。なお、JVCG 試験及び REVEL 試験において、NSCLC の組織型に係らず、肺出血のリスク因子を有する患者（胸部における腫瘍の主要血管への浸潤や腫瘍内空洞化を認める患者、喀血の既往のある患者等）を除外しており、当該患者に対する安全性情報が得られていないことから、当該内容について添付文書を用いて注意喚起する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

REVEL 試験において、NSCLC の組織型に係らず、プラセボ/DTX 群と比較して本薬/DTX 群における肺出血の発現率が明らかに高い傾向は認められていないものの、本薬投与により治験薬との因果関係が否定されない死亡に至った肺出血に関する有害事象が認められていること、本薬は血管新生阻害作用を有すること等から、肺出血は本薬投与に際して注意すべき事象であると考え。また、臨床試験では、肺出血のリスク因子を有する患者（胸部における腫瘍の主要血管への浸潤や腫瘍内空洞化を認める患者、喀血の既往のある患者等）が除外され、当該リスク因子を有する患者における本薬の安全性は十分検討されていない。

以上より、臨床試験における肺出血に関する有害事象の発現状況及び肺出血のリスク因子に関する除外基準の内容について、添付文書等を用いて、医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。なお、本薬投与による肺出血の発現状況については、その組織型や肺出血に関するリスク因子の有無も含め、製販後調査において今後も情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には、速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える（7.R.6 参照）。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」と設定されていた。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、以下の旨が設定されていた。

- 本薬の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

機構は、7.R.2、7.R.3 及び以下に示す検討の結果、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を申請どおり設定することは可能であると判断した。

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び投与対象について

国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における、切除不能な進行・再発の NSCLC に対する本薬の記載内容については、以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (NSCLC) (v.4.2016) :
REVEL 試験の結果から、PS 0~2 で、白金系抗悪性腫瘍剤による化学療法歴を有する切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対して、本薬/DTX は推奨される。
- 米国 National Cancer Institute Physician Data Query (NCI PDQ) (2015 年 9 月 3 日版) :
REVEL 試験の結果から、白金系抗悪性腫瘍剤による化学療法歴を有する切除不能な進行・再発の NSCLC に対して、本薬は推奨される。

<教科書>

- DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 10th edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2015, USA) :
二次治療の NSCLC 患者を対象とした REVEL 試験において、わずかに生存期間の延長効果を示した。

申請者は、切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に係る本薬の効能・効果について、以下のように説明している。

本薬は、白金系抗悪性腫瘍剤を含む一次治療後に増悪が認められた切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした REVEL 試験において、DTX への本薬の上乗せにより OS の延長が検証されたこと (7.1.2.1 参照) 等から、当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

REVEL 試験では 2 レジメン以上の化学療法歴を有する患者を組入れ対象から除外したため、EGFR-TKI 単独投与による治療歴のある患者は、組入れ対象とならなかったものの、下記の点を考慮すると、EGFR-TKI 単独投与による治療歴の有無に係らず、本薬の投与が推奨されると考える。

- JVCG 試験においては、EGFR-TKI 単独投与による治療歴のある患者 35 例 (本薬/DTX 群 18 例、プラセボ/DTX 群 17 例) が組み入れられ、当該集団における有効性について、治験責任医師判定による PFS の中央値 [95%CI] (カ月) は、本薬/DTX 群及びプラセボ/DTX 群において、それぞれ 5.65 [3.06, 9.92] 及び 4.37 [2.89, 9.86]、ハザード比 [95%CI] 0.68 [0.31, 1.48] であり、EGFR-TKI 単独投与による治療歴のある患者においても本薬の有効性が期待できると考えること。
- JVCG 試験において、EGFR-TKI 単独投与による治療歴の有無により本薬の安全性に明確な差異は認められなかったこと (表 14)。

表 14 安全性の概要 (JVCG 試験、EGFR-TKI 単独投与による治療歴の有無別)

	例数 (%)			
	EGFR-TKI 単独投与による治療歴あり		EGFR-TKI 単独投与による治療歴なし	
	本薬/DTX 群 18 例	プラセボ/DTX 群 17 例	本薬/DTX 群 76 例	プラセボ/DTX 群 81 例
全有害事象	18 (100)	17 (100)	76 (100)	81 (100)
Grade 3 以上の有害事象	18 (100)	16 (94.1)	71 (93.4)	77 (95.1)
死亡に至った有害事象	0	0	1 (1.3)	1 (1.2)
重篤な有害事象	6 (33.3)	4 (23.5)	22 (28.9)	27 (33.3)
投与中止に至った有害事象	14 (77.8)	8 (47.1)	37 (48.7)	21 (25.9)
休薬に至った有害事象	0	0	3 (3.9)	0
減量に至った有害事象	12 (66.7)	6 (35.3)	41 (53.9)	31 (38.3)

以上より、切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に係る申請効能・効果を「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」と設定した。なお、JVCG 試験及び REVEL 試験では、白金系抗悪性腫瘍剤を含む一次治療後に増悪が認められた患者を対象としていたことから、当該内容を添付文書の臨床成績の項に記載し、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、下記の旨を注意喚起する予定である。

- 本薬の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.4.2 術後補助化学療法としての有効性及び安全性について

申請者は、現時点では、本薬の術後補助化学療法としての有効性及び安全性に関する臨床試験成績は得られていないことから、術後補助化学療法における本薬の投与は推奨されないと考え、当該内容について効能・効果に関連する使用上の注意の項で注意喚起する旨を説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「ドセタキセルとの併用において、通常、成人には3週間に1回、ラムシルマブ（遺伝子組換え）として1回 10 mg/kg（体重）をおよそ60分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、以下の旨が設定されていた。

- 本薬と併用する抗悪性腫瘍剤は、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。
- 併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。
- infusion reaction の軽減を目的とした前投薬について。
- infusion reaction 発現時の本薬の投与速度について。
- 有害事象発現時の本薬の休薬・減量・中止及び減量方法の目安について。
- 注射液の調製法について。

機構は、7.R.2、7.R.3 及び以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を申請どおり設定することは可能であると判断した。

7.R.5.1 用法・用量について

申請者は、切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

海外第 I 相試験の結果等を基に、第 II 相試験及び第 III 相試験における本薬の用法・用量として、本薬 8 mg/kg を2週間間隔投与又は本薬 10 mg/kg を3週間間隔投与と設定することとした（「平成27年2月16日付け審査報告書 サイラムザ点滴静注液 100 mg、同点滴静注液 500 mg」参照）。また、JVCG 試験及び REVEL 試験では本薬と DTX を併用する計画であったことから、DTX の投与スケジュールを考慮し、本薬 10 mg/kg を3週間間隔投与と設定した。その結果、JVCG 試験及び REVEL 試験において切除

不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬の臨床的有用性が認められたことから、当該試験における設定に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。

なお、本薬の臨床成績等を踏まえて本薬と併用する DTX の用法・用量が適切に選択されるよう、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、本薬と併用する抗悪性腫瘍剤は「臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択する必要がある旨、及び併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読する必要がある旨を注意喚起する予定である。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5.2 投与速度及び用量調節について

申請者は、本薬の投与速度及び用量調節の目安について、以下のように説明している。

JVCG 試験及び REVEL 試験において、既承認の効能・効果である胃癌患者を対象とした RAINBOW 試験と概ね同様の投与速度及び用量調節基準が設定され、当該基準に従うことにより本薬の有効性及び安全性が示された。ただし、本薬の 1 回あたりの投与量は、RAINBOW 試験の 8 mg/kg とは異なり JVCG 試験及び REVEL 試験では 10 mg/kg であり、減量時の用量も異なった（JVCG 試験及び REVEL 試験：1 段階目は 8 mg/kg、2 段階目は 6 mg/kg、RAINBOW 試験：1 段階目は 6 mg/kg、2 段階目は 5 mg/kg）。

以上より、本薬の用法・用量に関連する使用上の注意の項において、減量時の用量は JVCG 試験及び REVEL 試験に基づく設定とし、それ以外については既承認の効能・効果である胃癌と同じ設定とする予定である。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5.3 DTX 以外の他の抗悪性腫瘍剤との併用について

申請者は、本薬と DTX 以外の他の抗悪性腫瘍剤との併用投与について、以下のように説明している。

切除不能な進行・再発の NSCLC 患者において、DTX 以外の他の抗悪性腫瘍剤と本薬を併用投与した際の有効性及び安全性は確立していないことから、当該併用投与は推奨されないと考える。以上より、用法・用量において、本薬は DTX と併用投与する旨を設定する予定である。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の重点調査項目については、本薬の初回承認時に重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクとして設定した動脈血栓塞栓症、静脈血栓塞栓症、infusion reaction、消化管穿孔、出血、うっ血性心不全、創傷治癒障害、瘻孔、可逆性後白質脳症症候群、高血圧、タンパク尿及び肝障害/肝不全を設定した。

調査予定症例数については、上記の重点調査項目に含まれる事象のうち、本調査の対象である切除不能な進行・再発の NSCLC 患者において特に注意を要する事象と考える肺出血に着目し、JVCG 試験にお

ける当該事象の発現率を考慮し、350例と設定した。なお、JVCG試験及びREVEL試験における上記の重点調査項目の発現率を考慮すると、当該例数を収集することで、出血（肺出血を含む）以外の重点調査項目に関する情報についても概ね収集可能と考えている。

観察期間については、JVCG試験及びREVEL試験において発現した有害事象の多くは本薬投与開始後1年未満に認められていること等から、1年間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の理由から、本邦での使用実態下における切除不能な進行・再発のNSCLC患者での本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を実施し、得られた安全性等の調査結果を医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

- 日本人のNSCLC患者に本薬を投与した際の安全性情報は限られていること。
- 既承認の効能・効果である治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした製造販売後調査が現在実施中であり、本薬の安全性に関する調査結果が現時点では得られていないこと。
- NSCLC患者に本薬を投与した際には、胃癌患者と比較して重篤な事象の発現率が高かったFN等が特に懸念されること。

本調査の重点調査項目について、本薬投与時に特に注意を要する有害事象（7.R.3参照）に基づき、FNや肺出血についても確実に情報収集が可能となるよう、上記の申請者の設定した項目にFNを追加で設定すること、及び出血を出血（特に肺出血）に変更することが適切であると考え。また、目標症例数及び観察期間については、追加する重点調査項目の発現状況等も考慮して、再検討する必要があると考える。

7.3 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については7.1及び7.2に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。なお、I4T-IE-JVBX試験、I4T-IE-JVCC試験、I4T-IE-JVBJ試験、I4T-IE-JVBC試験及びRAINBOW試験については、初回承認申請時に提出され、評価されていること（「平成27年2月16日付け審査報告書 サイラムザ点滴静注液100mg、同点滴静注液500mg」参照）から、本項での記載は省略する。

7.3.1 国内第Ⅱ相試験（JVCG試験）

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬/DTX群で93/94例（98.9%）、プラセボ/DTX群で全例に認められた。いずれかの群で発現率が30%以上の有害事象は表15のとおりであった。

表 15 いずれかの群で 30%以上に認められた有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver17.1)	例数 (%)			
	本薬/DTX 群 94 例		プラセボ/DTX 群 98 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	94 (100)	89 (94.7)	98 (100)	93 (94.9)
血液及びリンパ系障害				
貧血	37 (39.4)	3 (3.2)	40 (40.8)	3 (3.1)
FN	32 (34.0)	32 (34.0)	18 (18.4)	18 (18.4)
好中球減少症	17 (18.1)	16 (17.0)	30 (30.6)	27 (27.6)
胃腸障害				
口内炎	51 (54.3)	6 (6.4)	31 (31.6)	1 (1.0)
悪心	34 (36.2)	0	39 (39.8)	1 (1.0)
下痢	32 (34.0)	3 (3.2)	24 (24.5)	1 (1.0)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
倦怠感	44 (46.8)	0	47 (48.0)	0
末梢性浮腫	34 (36.2)	1 (1.1)	27 (27.6)	0
発熱	31 (33.0)	0	26 (26.5)	0
疲労	29 (30.9)	2 (2.1)	25 (25.5)	1 (1.0)
臨床検査				
好中球数減少	73 (77.7)	69 (73.4)	69 (70.4)	63 (64.3)
白血球数減少	73 (77.7)	60 (63.8)	68 (69.4)	54 (55.1)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	58 (61.7)	9 (9.6)	51 (52.0)	7 (7.1)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
鼻出血	45 (47.9)	0	18 (18.4)	0
皮膚及び皮下組織障害				
脱毛症	63 (67.0)	0	61 (62.2)	0

重篤な有害事象は、本薬/DTX 群で 29.8% (28/94 例)、プラセボ/DTX 群で 31.6% (31/98 例) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬/DTX 群で FN 8 例 (8.5%)、食欲減退 4 例 (4.3%)、気胸 3 例 (3.2%)、髄膜転移、肺臓炎及び全身健康状態低下各 2 例 (2.1%)、プラセボ/DTX 群で FN 6 例 (6.1%)、髄膜転移 4 例 (4.1%)、気胸及び肺感染各 3 例 (3.1%)、間質性肺疾患 2 例 (2.0%) であった。このうち、本薬/DTX 群の FN 8 例、気胸 3 例、肺臓炎及び食欲減退各 2 例、全身健康状態低下 1 例、プラセボ/DTX 群の FN 6 例、肺感染 3 例、間質性肺疾患 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/DTX 群 51/94 例 (54.3%)、プラセボ/DTX 群 29/98 例 (29.6%) に認められた。3 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/DTX 群で好中球数減少 9 例 (9.6%)、FN、末梢性浮腫及び倦怠感各 4 例 (4.3%)、胸水、肺臓炎及び低アルブミン血症各 3 例 (3.2%)、プラセボ/DTX 群で FN 4 例 (4.1%)、末梢性浮腫、胸水及び肺臓炎各 3 例 (3.1%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の休薬に至った有害事象は、本薬/DTX 群で 3/94 例 (3.2%) に認められた。認められた治験薬の休薬に至った有害事象は、いずれもタンパク尿であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の減量に至った有害事象は、本薬/DTX 群で 53/94 例 (56.4%)、プラセボ/DTX 群で 37/98 例 (37.8%) に認められた。2 例以上に認められた治験薬の減量に至った有害事象は、本薬/DTX 群で好中球数減少及び FN 各 24 例 (25.5%)、タンパク尿 3 例 (3.2%)、好中球減少症、下痢、口内炎、疲労及び食欲減退各 2 例 (2.1%)、プラセボ/DTX 群で好中球数減少 17 例 (17.3%)、FN 15 例 (15.3%)、好中球減少症 7 例 (7.1%)、白血球減少症 3 例 (3.1%) であった。このうち、本薬/DTX 群の好中球数減少及び FN 各 24 例、タンパク尿 3 例、好中球減少症、下痢、口内炎、疲労及び食欲減退各 2 例、プラセ

ボ/DTX 群の好中球数減少 16 例、FN 15 例、好中球減少症 6 例、白血球減少症 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.2 海外第Ⅱ相試験 (I4T-IE-JVBL 試験)

有害事象は、B 群（本薬、PEM 及び白金系抗悪性腫瘍剤の併用投与群）で全例、A 群（PEM 及び白金系抗悪性腫瘍剤の併用投与群）で 68/69 例（98.6%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、B 群で全例、A 群で 64/69 例（92.8%）に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は表 16 のとおりであった。

表 16 いずれかの群で 20%以上に認められた有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver15.0)	例数 (%)			
	B 群 67 例		A 群 69 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	67 (100)	54 (80.6)	68 (98.6)	53 (76.8)
血液及びリンパ系障害				
血小板減少症	23 (34.3)	17 (25.4)	17 (24.6)	14 (20.3)
好中球減少症	24 (35.8)	14 (20.9)	16 (23.2)	13 (18.8)
胃腸障害				
下痢	19 (28.4)	1 (1.5)	21 (30.4)	2 (2.9)
悪心	35 (52.2)	7 (10.4)	39 (56.5)	5 (7.2)
便秘	20 (29.9)	0	21 (30.4)	1 (1.4)
嘔吐	24 (35.8)	5 (7.5)	25 (36.2)	3 (4.3)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	44 (65.7)	8 (11.9)	43 (62.3)	12 (17.4)
末梢性浮腫	20 (29.9)	1 (1.5)	14 (20.3)	2 (2.9)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	20 (29.9)	2 (3.0)	18 (26.1)	1 (1.4)
筋骨格系及び結合組織障害				
背部痛	16 (23.9)	7 (10.4)	9 (13.0)	1 (1.4)
神経系障害				
貧血	31 (46.3)	8 (11.9)	38 (55.1)	12 (17.4)
頭痛	19 (28.4)	1 (1.5)	8 (11.6)	0
精神障害				
不眠症	15 (22.4)	0	10 (14.5)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
呼吸困難	15 (22.4)	4 (6.0)	15 (21.7)	3 (4.3)
鼻出血	17 (25.4)	0	5 (7.2)	0

重篤な有害事象は、B 群で 42/67 例（62.7%）、A 群で 37/69 例（53.6%）に認められた。3 例以上に認められた重篤な有害事象は、B 群で悪心、嘔吐及び偶発的過量投与各 5 例（7.5%）、過少量投与、脱水及び血小板減少症各 4 例（6.0%）、胸水、過量投与及び肺塞栓症各 3 例（4.5%）、A 群で肺炎 6 例（8.7%）、悪心及び嘔吐各 4 例（5.8%）、誤用量投与 3 例（4.3%）であった。このうち、B 群の悪心及び血小板減少症各 4 例、嘔吐、脱水及び肺塞栓症各 3 例、A 群の悪心 3 例、嘔吐及び肺炎各 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、B 群で 22/67 例（32.8%）、A 群で 14/69 例（20.3%）に認められた。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、B 群で血小板減少症 3 例（4.5%）、血小板数減少及び肺塞栓症各 2 例（3.0%）、A 群で好中球減少症及び呼吸不全各 2 例（2.9%）であった。このうち、B 群の血小板減少症 3 例、血小板数減少及び肺塞栓症各 2 例、A 群の好中球減少症 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の減量、休薬又は投与延期に至った有害事象は、B 群で 39/67 例 (58.2%)、A 群で 30/69 例 (43.5%) に認められた。2 例以上に認められた治験薬の減量、休薬又は投与延期に至った有害事象は、B 群で血小板減少症 14 例 (20.9%)、貧血 12 例 (17.9%)、好中球減少症及び疲労各 8 例 (11.9%)、高血圧 4 例 (6.0%)、悪心及び呼吸困難各 3 例 (4.5%)、血小板数減少、無力症及び血栓性静脈炎各 2 例 (3.0%)、A 群で血小板減少症及び貧血各 10 例 (14.5%)、好中球減少症 9 例 (13.0%)、悪心、白血球減少症、ALT 増加及びヘモグロビン減少各 2 例 (2.9%) であった。このうち、B 群の血小板減少症 14 例、貧血 11 例、好中球減少症及び疲労各 8 例、高血圧 3 例、悪心、血小板数減少及び無力症各 2 例、A 群の血小板減少症及び貧血各 10 例、好中球減少症 9 例、白血球減少症、ALT 増加及びヘモグロビン減少各 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.3 海外第Ⅱ相試験 (ISB-IE-JGDE 試験)

有害事象は、本薬群で 39/40 例 (97.5%)、olaratumab (本邦未承認) 群で全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬群で 36/40 例 (90.0%)、olaratumab 群で 28/40 例 (70.0%) に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は表 17 のとおりであった。

表 17 いずれかの群で 20%以上に認められた有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver15.0)	例数 (%)			
	本薬群 40 例		olaratumab 群 40 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	39 (97.5)	22 (55.0)	40 (100)	14 (35.0)
胃腸障害				
悪心	13 (32.5)	1 (2.5)	8 (20.0)	0
下痢	10 (25.0)	0	5 (12.5)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	19 (47.5)	4 (10.0)	19 (47.5)	2 (5.0)
神経系障害				
頭痛	13 (32.5)	3 (7.5)	16 (40.0)	1 (2.5)
浮動性めまい	8 (20.0)	0	5 (12.5)	0
精神障害				
不眠症	8 (20.0)	0	2 (5.0)	0
血管障害				
高血圧	10 (25.0)	5 (12.5)	2 (5.0)	0

重篤な有害事象は、本薬群で 14/40 例 (35.0%)、olaratumab 群で 13/40 例 (32.5%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で脱水 3 例 (7.5%)、深部静脈血栓症 2 例 (5.0%)、olaratumab 群で深部静脈血栓症及び痙攣各 3 例 (7.5%)、新生物進行、頭蓋内出血、肺塞栓症、医薬品の誤った保存及び投薬過誤各 2 例 (5.0%) であり、うち、本薬群の脱水 3 例、深部静脈血栓症 1 例、olaratumab 群の深部静脈血栓症及び新生物進行各 2 例、痙攣、頭蓋内出血及び肺塞栓症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 2/40 例 (5.0%)、olaratumab 群で 3/40 例 (7.5%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で血小板数減少及びシヤント感染各 1 例 (2.5%)、olaratumab 群で血小板減少症 2 例 (5.0%)、頭蓋内出血 1 例 (2.5%) であり、うち、本薬群の血小板数減少 1 例、olaratumab 群の血小板減少症 2 例、頭蓋内出血 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の減量、休薬又は投与延期に至った有害事象は、本薬群で 5/40 例 (12.5%) に認められ、olaratumab 群では認められなかった。認められた治験薬の減量、休薬又は投与延期に至った有害事象は、血小板数減少、血小板減少症、低リン酸血症、うつ病及び高血圧各 1 例 (2.5%) であり、うち、血小板減少症及び低リン酸血症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.4 海外第Ⅲ相試験 (REVEL 試験)

有害事象は、本薬/DTX 群で 613/627 例 (97.8%)、プラセボ/DTX 群で 594/618 例 (96.1%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬/DTX 群で 579/627 例 (92.3%)、プラセボ/DTX 群で 542/618 例 (87.7%) に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は表 18 のとおりであった。

表 18 いずれかの群で 20%以上に認められた有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver16.1)	例数 (%)			
	本薬/DTX 群 627 例		プラセボ/DTX 群 618 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	613 (97.8)	495 (78.9)	594 (96.1)	444 (71.8)
血液及びリンパ系障害				
好中球減少症	244 (38.9)	219 (34.9)	205 (33.2)	173 (28.0)
貧血	131 (20.9)	18 (2.9)	171 (27.7)	34 (5.5)
胃腸障害				
下痢	199 (31.7)	29 (4.6)	171 (27.7)	19 (3.1)
悪心	169 (27.0)	7 (1.1)	170 (27.5)	9 (1.5)
口内炎	146 (23.3)	27 (4.3)	80 (12.9)	10 (1.6)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	289 (46.1)	71 (11.3)	258 (41.7)	50 (8.1)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	182 (29.0)	14 (2.2)	154 (24.9)	8 (1.3)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
呼吸困難	138 (22.0)	24 (3.8)	149 (24.1)	51 (8.3)
咳嗽	133 (21.2)	3 (0.5)	128 (20.7)	5 (0.8)
皮膚及び皮下組織障害				
脱毛症	162 (25.8)	0	156 (25.2)	0

重篤な有害事象は、本薬/DTX 群で 269/627 例 (42.9%)、プラセボ/DTX 群で 262/618 例 (42.4%) に認められた。発現率が 2%以上であった重篤な有害事象は、本薬/DTX 群で FN 86 例 (13.7%)、肺炎 36 例 (5.7%)、好中球減少症 30 例 (4.8%)、脱水及び口内炎各 14 例 (2.2%)、下痢 13 例 (2.1%)、プラセボ/DTX 群で FN 51 例 (8.3%)、肺炎 33 例 (5.3%)、好中球減少症 27 例 (4.4%)、呼吸困難及び胸水各 20 例 (3.2%)、貧血 14 例 (2.3%) であった。このうち、本薬/DTX 群の FN 86 例、好中球減少症 29 例、肺炎 17 例、口内炎 14 例、脱水及び下痢各 12 例、プラセボ/DTX 群の FN 50 例、好中球減少症 27 例、貧血 11 例、肺炎 7 例、胸水 4 例、呼吸困難 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/DTX 群で 132/627 例 (21.1%)、プラセボ/DTX 群で 83/618 例 (13.4%) に認められた。5 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/DTX 群で疲労 14 例 (2.2%)、好中球減少症、末梢性感覚ニューロパチー及び注入に伴う反応各 7 例 (1.1%)、血小板減少症 6 例 (1.0%)、血小板数減少、無力症及び末梢性運動ニューロパチー各 5 例 (0.8%)、プラセボ/DTX 群で好中球減少症 6 例 (1.0%)、薬物過敏症 5 例 (0.8%) であった。このうち、本薬/DTX 群の疲労 14 例、好中球減少症及び注入に伴う反応各 7 例、末梢性感覚ニューロパチー 6

例、血小板減少症及び末梢性運動ニューロパチー各 5 例、血小板減少及び無力症各 4 例、プラセボ/DTX 群の好中球減少症 6 例、薬物過敏症 5 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の休薬に至った有害事象は、本薬/DTX 群で 8/627 例 (1.3%)、プラセボ/DTX 群で 7/618 例 (1.1%) に認められた。認められた治験薬の休薬に至った有害事象は、本薬/DTX 群で頻脈、過敏症、医療機器関連感染、注入に伴う反応、タンパク尿、皮膚色素過剰、歯内療法、潮紅及び高血圧各 1 例 (0.2%)、プラセボ/DTX 群で喀血 2 例 (0.3%)、好中球減少症、疲労、末梢性ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー及び発疹各 1 例 (0.2%) であった。このうち、本薬/DTX 群の頻脈、過敏症、医療機器関連感染、注入に伴う反応、タンパク尿、皮膚色素過剰、潮紅及び高血圧各 1 例、プラセボ/DTX 群の疲労、末梢性ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー及び発疹各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の減量に至った有害事象は、本薬/DTX 群で 180/627 例 (28.7%)、プラセボ/DTX 群で 130/618 例 (21.0%) に認められた。3 例以上に認められた治験薬の減量に至った有害事象は、本薬/DTX 群で好中球減少症 54 例 (8.6%)、FN 41 例 (6.5%)、疲労 23 例 (3.7%)、好中球数減少及び体重減少各 12 例 (1.9%)、粘膜の炎症 11 例 (1.8%)、無力症 6 例 (1.0%)、口内炎 5 例 (0.8%)、下痢 4 例 (0.6%)、白血球減少症、食欲減退及び血小板減少症各 3 例 (0.5%)、プラセボ/DTX 群で好中球減少症 37 例 (6.0%)、FN 28 例 (4.5%)、疲労 13 例 (2.1%)、好中球数減少 11 例 (1.8%)、体重減少 6 例 (1.0%)、口内炎、下痢及び薬物過敏症各 4 例 (0.6%)、脱水 3 例 (0.5%) であった。このうち、本薬/DTX 群の好中球減少症 54 例、FN 41 例、疲労 21 例、好中球数減少 12 例、粘膜の炎症 10 例、体重減少 9 例、無力症 6 例、口内炎 5 例、下痢 4 例、食欲減退及び血小板減少症各 3 例、白血球減少症 2 例、プラセボ/DTX 群の好中球減少症 36 例、FN 28 例、疲労 13 例、好中球数減少 9 例、下痢及び薬物過敏症各 4 例、口内炎及び脱水各 3 例、体重減少 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD 5.3.5.1.2) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

<改善すべき事項>

実施医療機関

- 治験実施計画書からの逸脱 (治験薬投与に係る規定の不遵守)

9. 審査報告(1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の切除不能な進行・再発の NSCLC に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、切除不能な進行・再発の NSCLC に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考ええる。また機構は、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

平成 28 年 5 月 16 日

申請品目

[販 売 名]	サイラムザ点滴静注液 100 mg、同点滴静注液 500 mg
[一 般 名]	ラムシルマブ (遺伝子組換え)
[申 請 者]	日本イーライリリー株式会社
[申請年月日]	平成 27 年 7 月 23 日

1. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」 (平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号) の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、白金系抗悪性腫瘍剤を含む一次治療後に増悪が認められた進行・再発の非小細胞肺癌 (以下、「NSCLC」) 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (以下、「REVEL試験」) の結果、対照群として設定されたプラセボとドセタキセル水和物 (以下、「DTX」) との併用投与 (以下、「プラセボ/DTX」) 群と比較して、ラムシルマブ (遺伝子組換え) (以下、「本薬」) と DTX との併用投与 (以下、「本薬/DTX」) 群で、主要評価項目とされた全生存期間 (以下、「OS」) の延長が検証されたことから、当該患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。また、REVEL試験の対象患者と同様の日本人患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (以下、「JVCG試験」) の結果等に基づき、REVEL試験において示された本薬の有効性は、日本人患者においても期待できると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、本薬投与時には、初回の承認審査時において注意が必要と判断された事象 (高血圧、タンパク尿、出血、infusion-related reaction、血栓塞栓症、消化管穿孔、うっ血性心不全、好中球減少症/白血球減少症、可逆性後白質脳症症候群、瘻孔、創傷治癒障害及び肝障害) に加えて、発熱性好中球減少症及び肺出血の発現に注意する必要があると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、本薬は REVEL 試験の対象患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられることから、添付文書の臨床成績の項に REVEL 試験の対象患者を記載し、効能・効果に関連する使用上の注意の項で以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」と設定することが適切であると判断した。

- 本薬の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を以下のように、申請どおり設定することは可能であると判断した。

<用法・用量>

ドセタキセルとの併用において、通常、成人には3週間に1回、ラムシルマブ（遺伝子組換え）として1回 10 mg/kg（体重）をおよそ60分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 本薬と併用する抗悪性腫瘍剤は、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。
- 併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。
- infusion reaction の軽減を目的とした前投薬について。
- infusion reaction 発現時の本薬の投与速度について。
- 有害事象発現時の本薬の休薬・減量・中止及び減量方法の目安について。
- 注射液の調製法について。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性を検討することを目的として、本薬が投与された切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした製造販売後調査（以下、「本調査」）を実施することを計画している。

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を実施し、得られた安全性等の調査結果を医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

また、機構は、本調査の実実施計画について、以下のように判断した。

- 重点調査項目については、申請者が設定した項目に加え、発熱性好中球減少症を追加すること、及び出血を出血（特に肺出血）と設定することが適切である。
- 目標症例数及び観察期間については、追加する重点調査項目の発現状況等も考慮して、再検討する必要がある。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 肺出血が認められた患者について、リスク因子の有無等の患者背景を検討する必要があると考える。

機構は、以上の検討を踏まえ、本調査計画を再検討するよう指示し、申請者は以下のように回答した。

- 重点調査項目として、発熱性好中球減少症を追加し、出血を出血（特に肺出血）として設定する。
- 目標症例数については、本調査の対象である切除不能な進行・再発の NSCLC 患者において特に注意を要する事象と考える肺出血に着目し、JVCG 試験における当該事象の発現率を考慮し、350 例と設定する。なお、JVCG 試験において、追加する重点調査項目である発熱性好中球減少症の発現率は肺出血の発現率よりも高かったことから、目標症例数を 350 例とすることで発熱性好中球減少症についても検討可能と考える。
- 観察期間については、重点調査項目に設定する有害事象の発現時期を考慮し、1 年間と設定する。
- 本薬と同様に血管新生阻害作用を有する薬剤において肺出血のリスク因子となる可能性が示唆されている項目等を調査項目に設定し、肺出血が認められた患者における患者背景について検討できるようにする。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論等を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 19 のとおり、安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 20 のとおり追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切であると判断した。

表 19 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> • 高血圧 • タンパク尿 • 出血 • infusion reaction • 動脈血栓塞栓症 • 静脈血栓塞栓症 • 消化管穿孔 • うっ血性心不全 • 好中球減少症/発熱性好中球減少症/白血球減少症 • 可逆性後白質脳症症候群 • 瘻孔 • 創傷治癒障害 	<ul style="list-style-type: none"> • 肝障害/肝不全 	<ul style="list-style-type: none"> • 該当なし
有効性に関する検討事項（今般の一変申請に係る事項）		
<ul style="list-style-type: none"> • 使用実態下での切除不能な進行・再発の NSCLC 患者における有効性 		

表 20 追加の医薬品安全性監視計画及びリスク最小化計画の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> • 切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした特定使用成績調査 • 治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした特定使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> • 医療従事者向け資材の作成及び配布

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

表 21 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における本薬の安全性等を検討すること
調査方法	連続登録方式
対象患者	切除不能な進行・再発の NSCLC 患者
観察期間	投与開始から 1 年間
予定症例数	350 例
主な調査項目	重点調査項目：高血圧、タンパク尿、出血（特に肺出血）、infusion reaction、動脈血栓塞栓症、静脈血栓塞栓症、消化管穿孔、うっ血性心不全、可逆性後白質脳症症候群、瘻孔、創傷治癒障害、肝障害/肝不全及び発熱性好中球減少症 上記以外の主な調査項目：患者背景（体重、既往歴、合併症、組織型、臨床病期、転移巣・再発巣の部位等）、前治療歴、本薬の投与状況、併用薬及び併用療法、生存状況、有害事象等

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（平成 35 年 3 月 25 日まで）と設定する。

[効能・効果]（下線部追加）

治癒切除不能な進行・再発の胃癌

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

[用法・用量]（下線部追加）

1. 治癒切除不能な進行・再発の胃癌

通常、成人には2週間に1回、ラムシルマブ（遺伝子組換え）として1回8 mg/kg（体重）をおよそ60分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

2. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

ドセタキセルとの併用において、通常、成人には3週間に1回、ラムシルマブ（遺伝子組換え）として1回10 mg/kg（体重）をおよそ60分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警告]（変更なし）

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 心筋梗塞、脳血管障害等の重篤な動脈血栓塞栓症があらわれ、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。重度の動脈血栓塞栓症があらわれた患者には、本剤を再投与しないこと。
3. 重度の消化管出血があらわれ、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。重度の出血があらわれた患者には、本剤を再投与しないこと。
4. 消化管穿孔があらわれ、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。消化管穿孔があらわれた患者には、本剤を再投与しないこと。

[禁忌]（変更なし）

1. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

[効能・効果に関連する使用上の注意]（下線部追加）

1. 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
2. 本剤の一次化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
3. 治癒切除不能な進行・再発の胃癌の場合、原発部位等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
4. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

[用法・用量に関連する使用上の注意]（下線部追加、取消線部削除）

1. 治癒切除不能な進行・再発の胃癌の場合、本剤とパクリタキセル以外の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。
2. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合、本剤と併用する抗悪性腫瘍剤は、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。

3. 併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。

24. 本剤投与時にあらわれる infusion reaction を軽減させるため、本剤の投与前に抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン等）の前投与を考慮すること。グレード^{注1)} 1 又は 2 の infusion reaction があらわれた場合には、次回投与から必ず抗ヒスタミン剤を前投与し、その後もグレード^{注1)} 1 又は 2 の infusion reaction があらわれる場合には、抗ヒスタミン剤に加え、解熱鎮痛剤（アセトアミノフェン等）及び副腎皮質ホルモン剤（デキサメタゾン等）を前投与すること。
35. グレード^{注1)} 3 又は 4 の infusion reaction があらわれた場合には、本剤の投与を直ちに中止し、再投与しないこと。グレード^{注1)} 1 又は 2 の infusion reaction があらわれた場合には、投与速度を 50% 減速し、その後の全ての投与においても減速した投与速度で投与すること。
46. 高血圧又は蛋白尿があらわれた場合には、以下の基準を参考に本剤を休薬、減量又は投与を中止すること。

副作用		処置
高血圧	症候性のグレード ^{注1)} 2、又はグレード ^{注1)} 3 以上	降圧剤による治療を行い、血圧がコントロールできるようになるまで休薬する。 降圧剤による治療を行ってもコントロールできない場合には、投与を中止する。
蛋白尿	1 日尿蛋白量 2 g 以上 ^{注2)}	初回発現時：1 日尿蛋白量 2 g 未満 ^{注2)} に低下するまで休薬し、再開する場合には以下のように減量する。 ・本剤初回投与量が 8 mg/kg の場合は、6 mg/kg に減量する。 ・本剤初回投与量が 10 mg/kg の場合は、8 mg/kg に減量する。 2 回目以降の発現時：1 日尿蛋白量 2 g 未満 ^{注2)} に低下するまで休薬し、再開する場合には以下のように減量する。 ・本剤初回投与量が 8 mg/kg の場合は、5 mg/kg に減量する。 ・本剤初回投与量が 10 mg/kg の場合は、6 mg/kg に減量する。
	1 日尿蛋白量 3 g 以上 ^{注2)} 、又はネフローゼ症候群を発現	投与を中止する。

注 1) 有害事象共通用語規準 (ver.4.0)

注 2) 24 時間蓄尿を用いた全尿検査が望ましいが、実施困難な場合には尿中の蛋白/クレアチニン比を測定する。

57. 注射液の調製法

本剤の投与時には、本剤の必要量を計算し、必要量を注射筒で抜き取り、点滴静注用容器にて日局生理食塩液と混和して全量 250 mL として用いる。輸液は十分に混和すること。

以上